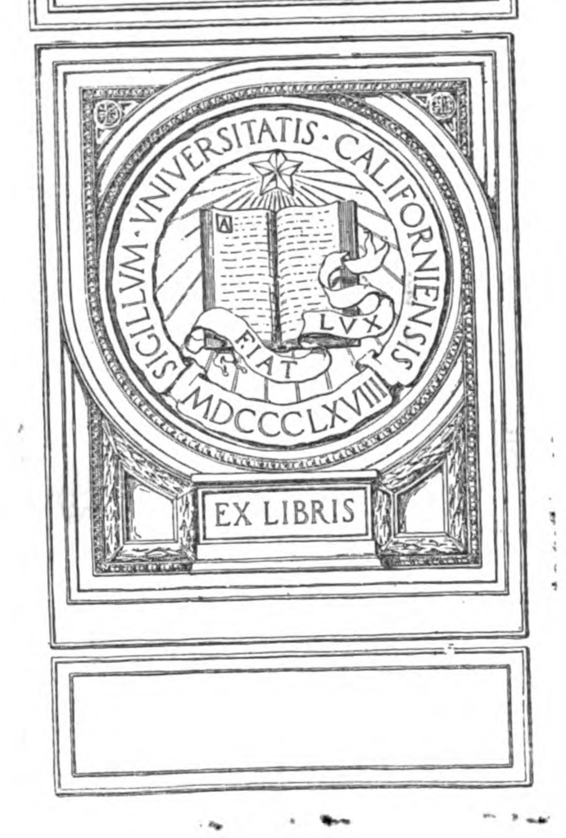
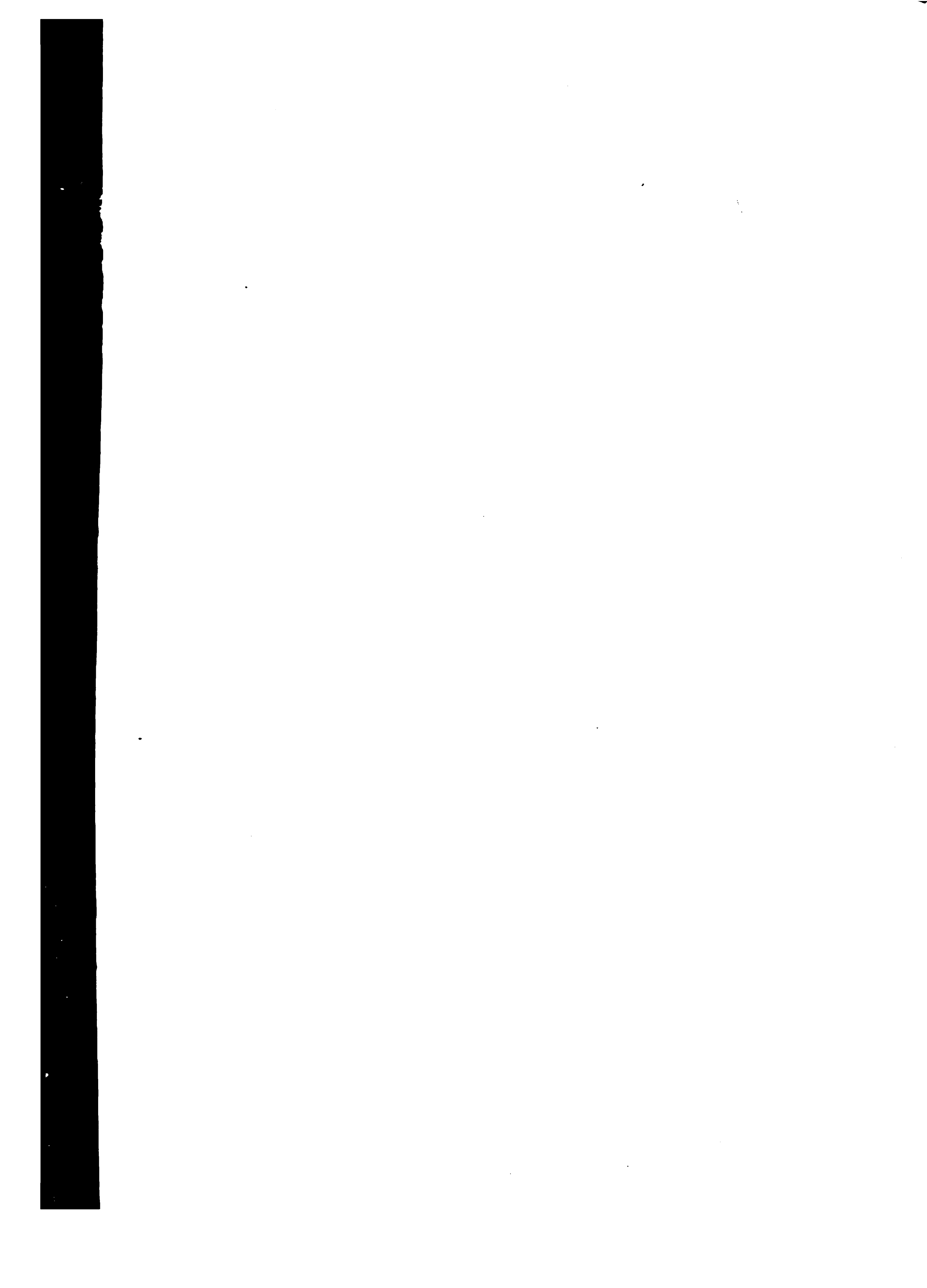
E

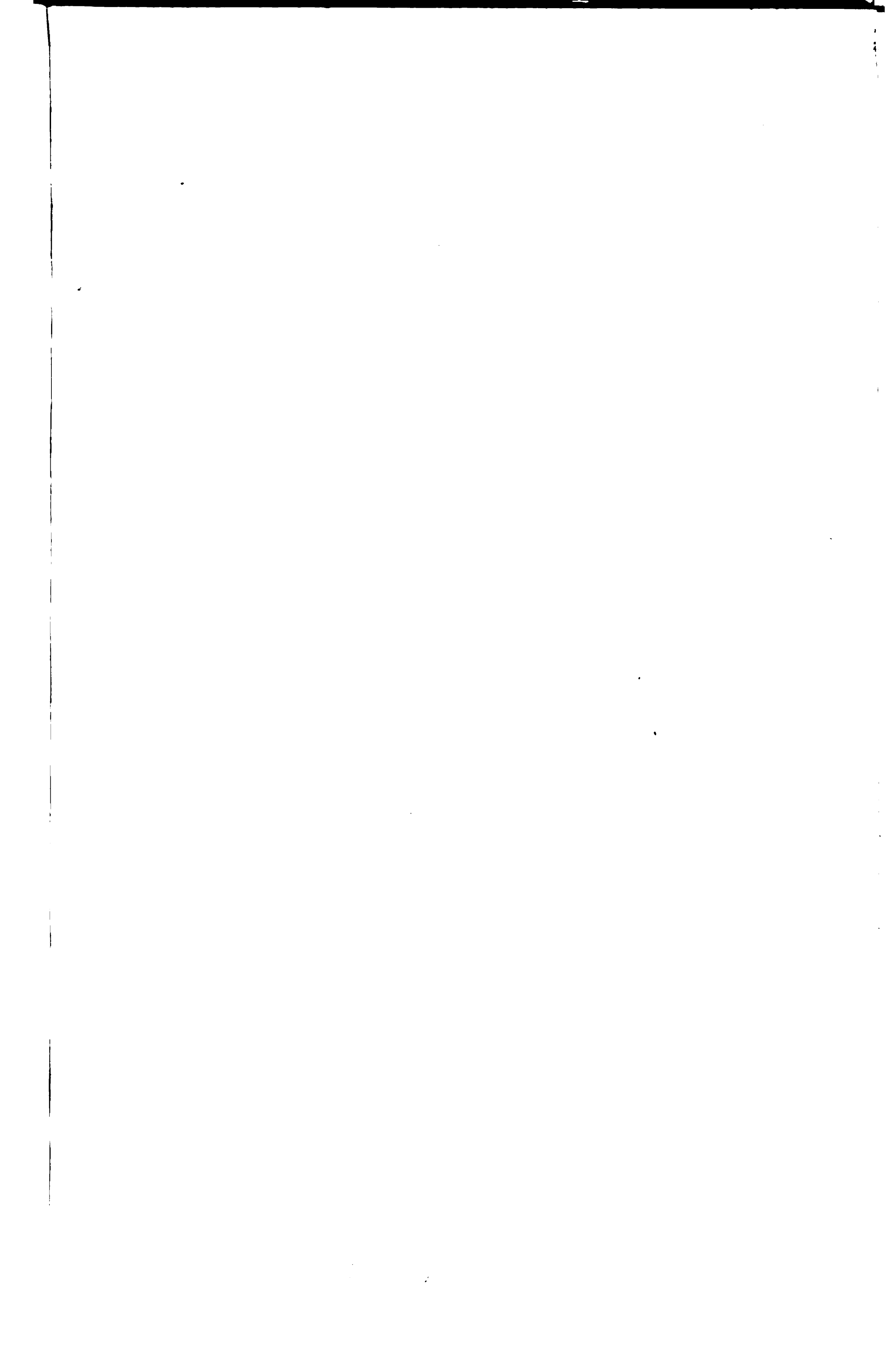
ZIN

NDE

BD.


SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
LVX
FIAT
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS





ERGEBNISSE
DER INNEREN MEDIZIN
UND KINDERHEILKUNDE

HERAUSGEGEBEN VON

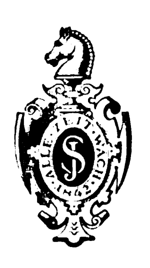
F. KRAUS · ERICH MEYER · O. MINKOWSKI · FR. MÜLLER
H. SAHLI · A. SCHITTENHELM
A. CZERNY · O. HEUBNER · L. LANGSTEIN

REDIGIERT VON

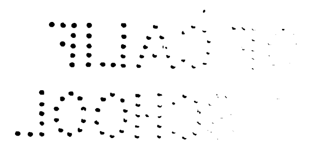
L. LANGSTEIN BERLIN · ERICH MEYER GÖTTINGEN · A. SCHITTENHELM KIEL

ZWANZIGSTER BAND

MIT 63 ABBILDUNGEN IM TEXT



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1921



Inhaltsverzeichnis.



I. Die klinische Bedeutung der Herzgröße und des Blutdrucks.

Von

R. Geigel-Würzburg.

Literatur.

1. Frank, O., Zur Dynamik des arteriellen Pulses. Zeitschr. f. Biol. **37**.
2. Geigel, R., Die Zirkulation im Gehirn und ihre Störungen. Sitzungsber. d. physikal.-med. Ges. z. Würzburg 20. Juli 1889 u. Virchows Arch. **119**.
3. Müller, W., Die Massenverhältnisse des menschlichen Herzens. Hamburg 1884.
4. Dietlen, H., Über Größe und Lage des normalen Herzens. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **88**. 1906.
5. Geigel, R., Die klin. Verwertung der Herzsilhouette. Münchener med. Wochenschr. 1914. Nr. 22.
6. — Der reduzierte Herzquotient. Ebenda **12**. 1920.
7. Frank, O., Zur Dynamik des Herzmuskels. Zeitschr. f. Biol. **32**. — Isometrie und Isotonie des Herzmuskels. Ebenda **41**. — Hydrodynamik, in Tigerstedts Handb. d. physiol. Methodik.
8. Straub, W., Dynamik des Säugetierherzens. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **115**, **116**.
9. Geigel, R., Lehrb. d. Herzkrankheiten. Verl. J. F. Bergmann. 1920.
10. — Die Mechanik der Herzhypertrophie. Virchows Arch. **229**. 1920.
11. — Herz und Narkose. Münchener med. Wochenschr. 1917. Nr. 9.
12. — Das kleine Herz. Ebenda 1918. Nr. 24.
13. Meyer, E., Zur Kenntnis des kleinen Herzens. Deutsche med. Wochenschr. 1920. Nr. 29.
14. Sahli, Volumbolometer. Deutsches Arch. f. klin. Med. **109**. **112**. **120**. — Sphygmobolometer. Ebenda. **117**. — Sphygmovolumeter. Ebenda **115**. **127**. Lehrb. d. klin. Untersuchungsmethod. 6. Aufl. **1**.
15. Christen, Energometer. Zeitschr. f. klin. Med. **71**. **73**. **85**.
16. Geigel, R., Der hydrodynamische Blutdruck. Münchener med. Wochenschr. 1918. Nr. 28.
17. Fellner u. Rudinger, Tierexperimentelle Studien über Blutdruckmessungen usw. Zeitschr. f. klin. Med. **57**.
18. Müller u. Blauel, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **91**.
19. Geigel, R., Energie der Lage und Blutkreislauf. Münchener med. Wochenschr. 1919. Nr. 17.
20. — Leitfaden der diagnostischen Akustik. Verl. Enke. 1908.
21. — Das pulsierende Herz. Münchener med. Wochenschr. 1920. Nr. 46.

Durch die Capillaren in der Zeiteinheit die jeweils nötige Menge Blut zu treiben, ist die Aufgabe des Herzens, worin es nur in untergeordneter Weise durch die Atmung und die Tätigkeit der Skelettmuskeln unterstützt wird. Wenn man von rein nervösen Herzstörungen absieht, so macht sich jeder pathologische Vorgang am Herzen darin geltend, daß die erwähnte Aufgabe des Herzens nicht mehr in der richtigen Weise erfüllt wird, und zwar sinkt dann die Menge des in der Zeiteinheit die Capillaren durchströmenden Blutes, die Ausgangsstoffe für den Stoffwechsel werden nicht mehr in der genügenden Menge herzu, die nicht mehr wertvollen oder sogar schädlichen Endprodukte des Stoffwechsels werden nicht mehr in der Menge, wie sie sich bilden, fortgeschafft, auch die zweite Funktion des Kreislaufs, wie mit einer Warmwasserleitung die Wärme von den Stätten, wo sie gebildet wird, nach den Orten zu schaffen, wo sie nach außen abfließen kann, wird dann nicht mehr in genügender Weise erfüllt.

Wenn wir von der klinischen Bedeutung der Herzgröße reden wollen, so müssen wir uns vor allem klar darüber werden, wie die Herzgröße überhaupt mit der erwähnten Aufgabe des Herzens, für die genügende Durchblutung der Capillaren jeweils zu sorgen, in Zusammenhang steht. Dazu ist es notwendig, etwas weiter auszuholen.

Der Kreislauf des Blutes wird in Gang gesetzt und gehalten, wenn wir von den schon erwähnten Hilfskräften der Körpermuskeln, namentlich der Atmungsmuskeln, ein für allemal absehen wollen, nur durch die Arbeit des Herzens. Wie sich die Arbeit einer einzigen Herzsystole zusammensetzt, hat O. **Frank**[1]) ein- für allemal festgelegt. Die Arbeit jeder Systole setzt sich aus folgenden Summanden zusammen:

$$A = \underbrace{\int_{v_1}^{v_2} P\,d\,V}_{\text{I}} - \underbrace{\int_{v_1}^{v_2} \psi(V)\,dV}_{\text{II}} + \underbrace{\sum \frac{dm v_1^2}{2}}_{\text{III}} - \underbrace{\sum \frac{dm v_2^2}{2}}_{\text{IV}} + \underbrace{R}_{\text{V}} + \underbrace{Ai}_{\text{VI}} + \underbrace{W}_{\text{VII}}.$$

Hierin bedeutet V das Volumen, $\psi\,(V)$ die Dehnungskurve des ruhenden Ventrikels, m die Masse und v die Geschwindigkeit des bewegten Blutes, R die Reibung, Ai die innere Arbeit, W die Wärme, P den Druck.

Kraftquelle für die Arbeit des Herzens, wie für die der Muskeln überhaupt, ist ohne Zweifel die Kraft, mit der sich Sauerstoff und brennbares Material gegenseitig anziehen und sich zu vereinigen streben. Sie werden durch das Blut dem Muskel zugeführt und zum Teil bis zur Verwendung in ihm aufgespeichert, namentlich als Kohlehydrate: Zucker, Glykogen. Der Herzmuskel verfügt jederzeit über eine gewisse Menge von potentieller Energie, die er unter dem Einfluß eines Reizes in kinetische Energie umzuwandeln vermag und bei jeder Systole tatsächlich umwandelt. Dabei verteilt sich die aufgewendete Energie auf die oben angeschriebenen 7 Summanden. Ein Teil wird dabei direkt in Wärme umgesetzt (VII), ein anderer leistet zuerst äußere Arbeit. Bei jeder Muskelkontraktion wird durch die Bewegung der kleinsten Teilchen der Muskulatur potentielle und kinetische Energie aufgewendet, sie kann im Verlauf einer Kontrak-

tion ganz oder zum Teil in Wärme verwandelt werden (VI). Ein anderer Teil der entwickelten kinetischen Energie leistet Arbeit durch Überwindung von entgegengerichteten Kräften, der Reibung, die im Herzen selbst bei der Bewegung der Teile auftritt (V). Die äußere Arbeit setzt sich zusammen aus zwei Teilen. Der eine betrifft die Massenbeschleunigung, die dem Schlagvolumen verliehen wird, die sich also nach der Ventrikelkontraktion im Anfangsteile der Aorta und Pulmonalis als kinetische Energie, als Wucht findet; sie ist gleich dem halben Produkt aus Masse mal Quadrat der Geschwindigkeit (III). Der andere Teil besteht in der Druckerhöhung, die in den Gefäßen durch die Ventrikelkontraktion erzeugt wird, es ist die potentielle Energie, die das Blut vom Ventrikel mitbekommt (I). Beide Teile dienen dazu, den Widerstand in der Gefäßbahn zu überwinden, wobei die potentielle Energie (der Druck) wieder in kinetische Energie umgewandelt wird bis zum Rückfluß ins Herz, wo dann das Blut zur Ruhe kommt und fast der letzte Rest von Wucht verbraucht und in Wärme umgesetzt wird.

Jede Kontraktion findet aber für ihre Leistung noch Energie vor, die von der unmittelbar vorausgehenden Kontraktion übrig und für ihre Arbeitsleistung noch verfügbar geblieben ist. Das ist der Rest von kinetischer Energie, der bei dem schon gedehnten Ventrikel bei einer einfachen elastischen Zusammenziehung, ohne daß der Muskel in den tätigen Zustand versetzt worden wäre, wieder frei würde.

Die Größe des Herzens wird bestimmt durch das Volumen der 4 Herzhöhlen und die Dicke der Wand. Bei einer Hypertrophie des Herzens unterscheiden die Anatomen bekanntlich die einfache Hypertrophie, bei der nur die Dicke der Muskelwand zugenommen hat, dann die exzentrische Hypertrophie mit gleichzeitiger Erweiterung und eine konzentrische Hypertrophie mit gleichzeitiger Verkleinerung der Herzhöhlen. Jede Form der Hypertrophie kann das rechte und linke Herz gesondert oder beide zusammen betreffen oder auch nur einen Herzabschnitt, einen Vorhof oher einen Ventrikel allein. Diese Unterscheidung wollen wir zunächst nicht treffen und nur von der Größe des Herzens im ganzen sprechen und der Einfachheit willen wollen wir die „Dicke" des Herzens auf die Dimensionen der Wand, die „Weite" auf die der Höhlen beziehen. Weite und Dicke des Herzens bestimmen also zusammen die Herzgröße.

Die Summe der Herzarbeit bei einer Systole wird annähernd gemessen an dem Produkt der Werte vom Schlagvolum, der Menge des Blutes, das mit der Systole ausgeworfen wird, und dem Druck in der Arterie, der dabei überwunden wird. Auf den ersten Blick scheint es, daß das Schlagvolumen nur von der Herzweite, die Überwindung des entgegenstehenden Drucks nur von der Dicke des Herzens abhängig ist. Wir werden sehen, daß dies nur mit gewissen Einschränkungen richtig ist. Bevor wir weiter gehen, ist es aber notwendig, daß wir den Einfluß von Herzdicke und Herzweite auf alle Summanden uns klar legen, aus denen die Herzarbeit sich zusammensetzt.

Der Summand I gibt in richtiger Weise an, wie die Arbeit vom Schlagvolumen V und vom Druck P abhängig ist, gegen den das Herz arbeitet.

Das ist nicht etwa der Druck, der im Beginn der Systole in der Arterie herrscht, der zur Eröffnung der halbmondförmigen Klappen und zum Austreiben des Blutes überwunden werden muß. Dieser Druck bleibt nicht konstant, sondern ändert sich sofort, wenn die Pulswelle in das Arterienrohr geworfen wird und am Ende der Systole herrscht ein anderer Druck als in ihrem Anfang. Obwohl mittlerweile auch das Blut gegen die Peripherie hin aus dem Anfangsteil der Arterie abgeflossen ist, muß während der Systole der Arteriendruck steigen. Es ist auch nicht gestattet, etwa für P das arithmetische Mittel aus Anfangsdruck und Enddruck einzusetzen, sondern den richtigen Ausdruck hiefür gibt nur das Linienintegral, genommen zwischen den Grenzen Anfangsdruck p_1 und Enddruck p_2, der abhängig ist von der Füllung der Arterie. So viel sieht man aber leicht ein, daß für diesen Summanden I sowohl P von der Dicke des Herzens abhängt, als auch die Weite des Herzens, die möglicherweise das Schlagvolumen beeinflußt, in Betracht kommt.

(Das erste Glied hat bei Frank eine andere Form. Er hat in das Integral als Variable V für die Füllung der Arterie eingesetzt, um den Wert für die graphische Darstellung geeignet zu machen; der Druck ist natürlich vom Füllungszustand direkt abhängig.)

Der zweite Summand (II) vermindert die Arbeit der nächstfolgenden Systole. Auf den ersten Blick ist er abhängig von der Weite des Herzens, denn das Integral enthält als Variable das Volumen V und auf das Schlagvolumen ist jedenfalls die Größe der Herzhöhle von Einfluß, der Herzhöhle, die vom einströmenden Blut gefüllt und ausgedehnt wird. Für den Grad der Dehnung kommt aber ohne Zweifel auch die Dicke der Ventrikelwand in Betracht. Die Dehnungskurve ψ (V) wird bei einer dicken Kammerwand anders verlaufen als bei einer dünnen, die elastische Kraft einer dicken wird ceteris paribus größer sein als die einer dünnen, bei sonst gleicher Beschaffenheit der Wand wird man sie als proportional der Dicke ansehen dürfen. Hier aber wollen wir uns schon daran erinnern, daß die Beschaffenheit der Ventrikelwand ganz gewiß von Fall zu Fall recht verschieden sein kann, daß ein stark verfetteter oder von Fett durchsetzter Herzmuskel in seiner Wirkung auch ganz anders zu beurteilen ist, als ein ganz gesunder. Wenn wir von Dicke des Herzens sprechen, so meinen wir damit zunächst nur die Dicke der aus vollkommen funktionstüchtigen Muskelfasern bestehenden Herzwand. Die ist also auch von Einfluß auf die Größe des Summanden II. Im dritten Summanden (III) kommt die Masse m vor, sie bedeutet das Schlagvolumen, ist notwendig auch abhängig von der Weite des Ventrikels. Die der Masse des Blutes, dem Schlagvolumen, erteilte Geschwindigkeit stammt aber von der Tätigkeit des Ventrikels. Eine dickere Wand, die mehr contractile Substanz enthält, wird auch eine größere Arbeit leisten, einer bestimmten Menge Blut eine größere Geschwindigkeit verleihen können. Ganz die gleiche Betrachtung gilt auch für den nächsten Summanden (IV), für den Rest von Wucht, mit dem das Blut noch in den Ventrikel einströmt und der vielleicht noch für die Fortbewegung in der nächsten Periode des Kreislaufs verwertet werden kann.

Der nächste Summand (V) bezeichnet nur die Reibung, die im Herzen selbst auftritt, wenn sich die Herzwand zusammenzieht. Auch zur Überwindung dieser Reibung muß Arbeit geleistet werden. Setzen wir voraus, daß im Herzen nirgends ein besonderes Hindernis für die Blutbewegung vorliegt, etwa eine Stenose, so wird die Größe der Arbeit abhängig sein vom Weg, den das Blut im Herzen zurücklegt, also auch von der Weite der Herzhöhlen und von der Geschwindigkeit, mit der sich das Blut im Herzen bewegt, und die Geschwindigkeit wird ihm verliehen durch die Kraft der Ventrikelwand und diese ist wieder abhängig von ihrer Dicke.

Der sechste Summand (VI) soll angeben, wieviel Energie durch die Bewegung der kleinsten Teile der Muskulatur aufgewendet wird. Bei der Bewegung eines dicken Muskels wird jedenfalls mehr aufgewendet als bei der eines dünnen. In Betracht kommt aber auch noch die Länge des Wegs bei der Bewegung und hiefür ist die Weite der Herzhöhlen von Wichtigkeit. Endlich der letzte Summand (VII) gibt an, wie viel der aufgewendeten Energie ohne weiteres in Wärme umgesetzt wird, ohne daß damit für die Fortbewegung des Blutes etwas gewonnen wird. Das ist der unvermeidliche Verlust an Energie der Bewegung, der bei jeder Kraftmaschine in Kauf genommen werden muß. Das Verhältnis von W zur aufgewendeten Energie bezeichnet den Wirkungsgrad der Maschine. Der Verlust ist bei einer gut konstruierten Maschine geringer als bei einer schlechteren, in seiner absoluten Größe aber immer abhängig von der aufgewendeten Energie. Der Summand (VII), die Wärme, die sich bei der Bewegung des Herzens bildet, ist immer ein bald größerer, bald kleinerer Teil der Summe der andern Summanden I bis VI, und da, wie wir gesehen haben, für die Größe aller Summanden sowohl Weite wie Dicke des Herzens von Bedeutung ist, so gilt dies auch für den letzten Summanden (VII).

Es hat sich also ergeben, daß für jeden Teil der Herzarbeit sowohl Dicke wie Weite des Herzens von Wichtigkeit sind, also die Herzgröße überhaupt, vorausgesetzt, daß zwei Annahmen sich als richtig erweisen, die wir bis jetzt als richtig stillschweigend angenommen haben.

Die eine Annahme wurde schon kurz berührt. Daß ein dicker Muskel mehr leisten kann als ein dünner, wird nur dann, dann aber mit Sicherheit anzunehmen sein, wenn in beiden Fällen der Muskel als anatomisch und physiologisch gleichbeschaffen vorausgesetzt werden kann. Von dieser Erwägung ist seinerzeit auch W. Müller bei seinen berühmten Untersuchungen über die Massenverhältnisse des menschlichen Herzens[2]) ausgegangen. Wenn man, wie dies Müller getan hat, nur die von Fett und Bindegewebe möglichst befreite Muskelsubstanz der einzelnen Herzabschnitte wägt, so bekommt man damit einen Maßstab auch für die Arbeit, die jeder Herzabschnitt zu leisten hatte und auch wirklich geleistet hat. Auf die Frage der Verteilung der Herzarbeit auf einzelne Herzabschnitte und auf deren verschiedene Größe kommen wir später noch einmal kurz zu sprechen, hier wollen wir bei der Herzgröße im allgemeinen stehen bleiben. Allen Formen von Hypertrophie des Herzens kommt eine Vergrößerung der Dicke, nach der von uns gewählten Bezeichnung, zu.

Die zweite Annahme lief darauf hinaus, daß das Schlagvolumen, das

bei der Herzarbeit eine so ausschlaggebende Rolle spielt, von der Größe der Herzhöhlen, von der Weite des Herzens abhängig ist. Das ist auch ohne Zweifel richtig, insofern als das Schlagvolumen niemals kleiner sein kann als die Herzhöhle selbst, weil die Füllung und Entleerung der Herzhöhlen intermittierend geschieht. Dagegen ist damit noch gar nicht gesagt, ob eine weite Herzhöhle auch ein dementsprechend größeres Schlagvolumen liefern muß. Im Gegenteil alles spricht dafür, daß sogar für gewöhnlich die Ventrikel sich bei der Systole gar nicht vollständig entleeren und daß in ihnen immer ein mehr oder weniger großer Rest von Blut zurückbleibt. In pathologischen Fällen tritt das ohne Zweifel noch viel mehr hervor.

Es kann auch ein Herzabschnitt viel weiter sein als ein anderer oder als alle andern, und er kann doch das gleiche Schlagvolum liefern oder vielmehr, er muß immer das gleiche Schlagvolum liefern wie alle andern.

Wir kommen hier zu einem höchst wichtigen Grundsatz, der für das Verständnis des Kreislaufs im allgemeinen, namentlich auch für die Größenverhältnisse des Herzens von der allergrößten Bedeutung ist. Es ist dies die Erfüllung der Kontinuitätsgleichung $wF =$ konst. (w Strömungsgeschwindigkeit, F Fläche), die besagt, daß in jeden Querschnitt des Stromlaufs zu jeder Zeit auf der einen Seite gerade so viel Flüssigkeit hinein-, wie zur nämlichen Zeit auch auf der andern Seite wieder hinausfließt.

Für jeden Stromlauf in starren Röhren ist dies eine Selbstverständlichkeit. Die Gefäße des Körpers haben aber dehnbare Wände, sind nicht starr, ändern ihr Volumen, die Arterien regelmäßig mit jeder Pulswelle, und die Tätigkeit des Herzens besteht sogar in einem rhythmischen Wechsel von Systole und Diastole. Hier ist also die Kontinuitätsbedingung ganz sicher nicht zu jeder Zeit erfüllt. Mit jeder Herzsystole fließt in die Arterien mehr Blut hinein, als aus ihnen gegen die Capillaren auf der andern Seite wieder hinausfließt, deswegen werden sie mit jeder Pulswelle weiter und nach Vorübereilen des Pulses fließt aus der Arterie noch immer Blut weiter gegen die Peripherie, ohne daß von oben her aus dem Herzen noch etwas nachfließt. Im Herzen vollends fließt in jeden Abschnitt überhaupt nur während seiner Diastole etwas hinein und nur während seiner Systole etwas hinaus. Demnach scheint also die Kontinuitätsbedingung für den menschlichen Kreislauf überhaupt nicht erfüllt zu sein und gar keine Rolle zu spielen. Dieser Schluß wäre grundfalsch. Die Sache wird ganz anders, wenn wir nicht die Vorgänge während einer Herzrevolution, bestehend aus Systole und Diastole, betrachten, sondern ganze Reihen davon. Die Herztätigkeit ist ein periodischer Vorgang, innerhalb einer einzigen Periode ist die Kontinuitätsbedingung höchstens im Bereich der Capillaren erfüllt, sonst nirgends; in der ganzen Reihe der auf einander folgenden Perioden ist sie aber tatsächlich überall erfüllt, auch im Herzen selbst, sonst könnte ein Kreislauf auf die Dauer überhaupt nicht bestehen. Würde irgendwo immer mehr nach unten abfließen, als von oben nachfließt, so würde dieser Teil eben leer laufen, und ein Teil, der dauernd von oben mehr erhält, als er nach unten abgibt, der muß schließlich bis zum Platzen überdehnt werden.

Fassen wir diese Vorgänge näher ins Auge, so müssen wir zugeben, daß solches innerhalb gewisser Grenzen und für einige Zeit wirklich vorkommen kann. Die Kontinuitätsbedingung kann gestört werden, immer ist dann die Folge eine Kaliberschwankung, ein Teil muß weiter, einer enger werden. Damit ist aber dann ohne weiteres das Mittel gegeben, wodurch die Kontinuitätsbedingung wieder hergestellt wird. Die Wand des erweiterten Teils ist stärker gespannt, die des zusammengefallenen schwächer, der erstere Teil steht unter höherem, das Blut im zweiten Teil unter niedrigerem Druck als vorher. Die entstandene Druckdifferenz begünstigt den Fluß des Blutes aus dem erweiterten Teil in den verengerten, verhindert die entgegengesetzte Bewegung. So wird entweder das vorherige Verhältnis wieder hergestellt, was möglich ist, wenn die Ursache für die Störung der Kontinuitätsbedingung eine vorübergehende war, oder wenn sie bestehen bleiben sollte, so ist der Kreislauf zwar dauernd geändert, aber eine immer noch weitergehende Änderung ist durch die gesetzte Druckdifferenz im erweiterten Abschnitt gegenüber dem verengerten nicht mehr möglich, der weite Abschnitt enthält zwar mehr Blut, der enge weniger, aber beide bekommen jetzt in der Zeiteinheit die gleiche Menge und geben eben diese Menge in der Zeiteinheit auch wieder ab, mit einem Wort: der Kreislauf ist anders geworden, er kann auch im ganzen weniger Blut in der Zeiteinheit befördern oder mehr gegen früher, aber die Kontinuitätsbedingung ist wieder erfüllt.

Für die Bewertung der Herzgröße sind diese Betrachtungen von der allergrößten Bedeutung. Ein Herz kann sich erweitern, wenn es mit seiner Systole nicht die gleiche Blutmenge auswerfen kann, die es mit seiner Diastole empfängt. Dann kommt aber sehr bald eine Zeit, in der es diastolisch nicht mehr erhält, als es systolisch auswerfen kann, entweder weil die Diastole schlechter oder die Systole besser geworden ist oder weil sich beides zusammen in diesem Sinne geändert hat. Es ist der Fall denkbar und gewiß sogar oft verwirklicht, daß das Herz das nämliche Schlagvolum liefert wie früher, aber jetzt ist es ein gegen früher vergrößertes Herz. Das hängt eben mit dem schon erwähnten Umstand zusammen, daß Ventrikelinhalt durchaus nicht gleich Schlagvolumen gesetzt werden darf. Man schätzt das Schlagvolumen beim erwachsenen Menschen auf etwa 60 ccm. Mindestens ebenso viel muß ein Ventrikel halten können, um das normale Schlagvolum mit jeder Systole zu liefern, er kann aber auch viel weiter sein und doch nicht mehr auswerfen. Andererseits kann sich ein Ventrikel, der mehr als 60 ccm faßt, auch unter besonderen Bedingungen kräftiger und vollständiger zusammenziehen, so daß ein größeres Schlagvolum herauskommt, was ein kleinerer Ventrikel nicht fertig bringen würde.

Dabei wollen wir wohl im Auge behalten, daß jedem einzelnen Herzabschnitt dauernd das ganz gleiche Schlagvolum zukommt, wie allen andern Herzabschnitten. Dauernd liefern die Vorhöfe in der Zeiteinheit (die aber nie Bruchteile einer Periode, sondern nur ganze Vielfache davon umfassen darf) immer die ganz gleiche Menge Blut wie die Ventrikel, das rechte Herz liefert immer die ganz gleiche Menge Blut wie das linke. Dabei kann z. B.

durch eine Stenose am linken venösen Ostium der linke Vorhof mächtig erweitert, die linke Kammer klein und schlecht gefüllt sein, oder es besteht etwa durch ein Emphysem eine starke Stauung nach dem rechten Herzen hin, das rechte Herz ist mächtig gefüllt, überdehnt, trotzdem treibt es durch den kleinen Kreislauf die gleiche Menge Blut, nicht mehr und auch nicht weniger, als das linke durch den großen. Die Kontinuitätsbedingung war gestört, so lang als sich der pathologische Zustand entwickelte, nach der Entwicklung, im folgenden Dauerzustand ist die Kontinuitätsbedingung wieder erfüllt.

Man darf sich also nicht vorstellen, daß ein großes Herz immer mehr Blut bei jeder Systole weiter befördert als ein kleineres, das Gegenteil davon kann auch wahr sein. Nur kann ein sehr kleines Herz gar kein so großes Schlagvolum haben, als ein großes haben kann. Für den Körper kommt es aber gar nicht nur darauf an, mit wie viel Blut ihn das Herz mit jeder Systole speist, sondern darauf, wie viel Blut seine Capillaren in der Zeiteinheit, in der Minute, der Stunde, im Tag durchfließt. Nicht die Arbeit, die das Herz bei jeder Systole leistet, ist wichtig, sondern in letzter Hinsicht der Effekt der Maschine, d. h. die Angabe, wie oft die Arbeit von einer bestimmten Größe in der Zeiteinheit wirklich geleistet wird. Mit andern Worten: auch die Schlagfolge des Herzens, die Pulsfrequenz, kommt hier in Betracht, für die dauernd gute oder schlechte Durchblutung des Körpers und damit für seine Ernährung und Leistungsfähigkeit. Wir wollen dafür Bezeichnungen wählen, die ich schon vor vielen Jahren[3]) für die Durchblutung des Gehirns eingeführt habe. Für die Ernährung und für das Leben des Gehirns ist ja nicht die Menge Blut maßgebend, die sich jeweils im Gehirn befindet, Anaemia und Hyperaemia cerebri sind anatomische Begriffe, keine physiologischen und klinischen. Die gute, regelrechte Durchblutung des Gehirns, auf die es allein ankommt, habe ich Eudiaemorrhysis cerebri genannt, Abweichung nach unten Adiaemorrhysis, nach oben Hyperdiaemorrhysis cerebri. Um mit einem Worte das Wesentliche zu treffen, wollen wir diese Bezeichnungen auch auf den ganzen Kreislauf übertragen und allgemein von Eudiaemorrhysis, Adiaemorrhysis und Hyperdiaemorrhysis im ganzen Kreislauf sprechen. Die Kontinuitätsbedingung erfordert es, daß in allen Abschnitten hintereinander immer der gleiche Zustand herrschen muß, ist z. B. im kleinen Kreislauf Adiaemorrhysis vorhanden, so muß sie auch im großen Kreislauf und hier auch im nämlichen Grade vorliegen. In nebeneinander gelegenen Abschnitten kann dies natürlich anders sein, die Verteilung des Blutstroms kann es mit sich bringen, daß ein Teil besser durchströmt wird als ein anderer. Weil die Gesamtblutmenge im Körper eine konstante ist, höchstens in längeren Fristen sich ändert, muß Verbesserung oder Verschlechterung der Durchblutung in einem Körperteil notwendig auch eine Änderung im umgekehrten Sinn und von im ganzen gleichem Grad in einem andern oder in anderen Körperteilen zur Folge haben. Hier, wo es uns nur auf den Kreislauf im ganzen und auf das Verhältnis der Herzgröße dazu ankommt, können wir diese Dinge beiseite lassen.

Die Herzgröße ist an der Leiche natürlich leicht zu bestimmen. Das

Herz soll etwa die Größe der geballten rechten Faust des Verstorbenen haben. Die Länge des Herzens soll beim Mann 85 bis 90 cmm, die Breite 92 bis 105, die Dicke 35 bis 36 mm betragen; beim Weibe sind die normalen Maße 80 bis 85 mm Länge, 85 bis 92 mm Breite und 30 bis 35 mm Dicke.

Die Dicke der rechten Ventrikelwand, ohne die Trabekel gemessen, beträgt in der Norm 2 bis 3 mm, bei Hypertrophie bis zu 7 bis 10 mm und noch mehr, die linke Ventrikelwand ist 7 bis 10 mm dick, die Dicke kann aber über 20 bis 25 mm steigen. Bei Weibern sind die Zahlen etwas niedriger. Ein hypertrophischer Muskel fühlt sich dabei härter an, bei der Eröffnung der Herzhöhle fällt die Wand nicht zusammen, sondern bleibt starr stehen, was besonders am rechten Ventrikel auffällt. Das sind allbekannte Dinge, die leicht festzustellen sind, man hat das freigelegte Herz vor sich, kann es betrachten und befühlen, und so müßte die Untersuchung post mortem ein unzweideutiges und ganz zuverlässiges Urteil über die Größenverhältnisse des Herzens erlauben. Dem ist aber leider nicht so. Es muß uns natürlich darauf ankommen, über die Größe des Herzens etwas zu erfahren, die es im Leben, während seiner Tätigkeit gehabt hat, und darüber gibt der Leichenbefund durchaus keinen ganz zuverlässigen Aufschluß. Ganz sicher ist sogar die Füllung der Herzhöhlen nach dem Tod eine ganz andere als im Leben. Wenn man von den seltenen Todesfällen durch Herzgifte absieht, so steht das Herz schließlich meistens in Diastole still. Nach dem Tode ziehen sich die Arterien zusammen, treiben das Blut in die Venen und ins Herz. Dabei bekommt das rechte Herz aus seinen Venen viel mehr Blut als das linke, und deswegen findet man post mortem regelmäßig das rechte Herz stärker gefüllt als das linke, obwohl im Leben in den meisten Fällen, wo kein Herzfehler oder Lungenkrankheit vorliegt, beide Herzen ziemlich gleich gefüllt sein werden. Die Kontinuitätsbedingung erfordert, daß der Ventrikel immer systolisch das gleiche Volumen Blut entleert, das ihm während der Diastole aus dem Vorhof zufließt. Vorhöfe und Kammern haben notwendig das gleiche Schlagvolumen, sie fassen aber für gewöhnlich nicht gleich viel Blut, die Vorhöfe vielmehr um $^1/_5$ bis $^1/_3$ weniger als die Kammern. Von Hiffelsheim und Robin wurden als Kapazität angegeben für den rechten Vorhof 110 bis 185 ccm, für den linken 100 bis 130 ccm. für die rechte Kammer 106 bis 230 ccm, für die linke 143 bis 212 ccm, Notwendig müßten sich danach die Vorhöfe bei ihrer Systole vollständiger entleeren als die Kammern, in letzteren müßte der systolische Rückstand größer sein. Das hätte nichts Auffallendes an sich, denn die Kammern entleeren sich gegen einen recht hohen arteriellen Druck, die Vorhöfe aber gegen einen, der von Null nicht sehr verschieden sein wird. Aber bei all dem darf man nicht vergessen, daß man nur mit großer Vorsicht die Maße an der Leiche mit denen am Lebenden vergleichen darf. Ob die an der Leiche bestimmte Kapazität der Herzhöhlen auch fürs Leben zutrifft, dafür haben wir gar keine Sicherheit. Für die an der Leiche gemessene Dicke der Herzwände gilt das gleiche, die Dicke des Muskels hängt eben von seinem augenblicklichen Kontraktionszustand ab. Immerhin darf man nicht von dem Grundsatz abgehen, daß für den am Lebenden

erhobenen Befund die Sektion die unerläßliche Kontrolle abgibt. Am ehesten läßt sich damit noch die Untersuchung mit Röntgenstrahlen an Sicherheit und an Wert vergleichen, ja man kann sogar noch weiter gehen und den Leichenbefund auf seine Richtigkeit und Zuverlässigkeit an der Hand der Röntgenbefunde im Leben prüfen. Dagegen ist unersetzlich natürlich die Gewichtsbestimmung des entbluteten und von Fett möglichst befreiten Herzens nach der Methode von W. Müller[4]). Sie allein kann uns Aufschluß geben über die Muskelmasse, die dazu da ist, um Arbeit zu leisten, und indirekt darüber, wie groß etwa die Arbeit gewesen ist, die das Herz und jeder Abschnitt des Herzens im Leben wirklich geleistet hat. Leider wird diese Methode, wie es mir scheinen will, selten oder kaum mehr ausgeübt — sie erfordert freilich eine gewisse Gewandtheit und Genauigkeit, braucht auch Zeit — wenigstens habe ich, seitdem ich vor 40 Jahren in Jena Müller habe sezieren sehen, nichts mehr davon zu sehen kekommen.

Für die Größe des Herzens kommt übrigens die Dicke der Wand im ganzen kaum in Betracht, wenn nicht ein großes Fettlager den Muskel umhüllt und durchsetzt, und das Fettgewebe kann mehr als die Hälfte des Bruttogewichts des Herzens ausmachen.

Die Methoden, die Herzgröße im Leben zu bestimmen, lassen alle, die einen mehr, die andern weniger zu wünschen übrig. Die Bestimmung der Herzgrenzen durch die Perkussion ist die einfachste und wird schon deswegen wohl nie durch eine andere ganz verdrängt werden, obwohl auch in der Hand eines Meisters ihre Ergebnisse keinen Anspruch auf große Genauigkeit machen können. Das geht schon daraus hervor, daß immer noch darüber gestritten wird, ob die Bestimmung der kleinen, absoluten oder der großen, relativen Herzdämpfung vorzuziehen sei. Wie man aber auch perkutieren mag, nach welcher Methode und wie gut, immer kann man natürlich nur die Fläche der Projektion des Herzens auf die Brustwand bestimmen. Auch wenn es gelingen sollte, mit der vorsichtigsten Perkussion sie zu finden und die Herzgrenzen da anzusetzen, wo sie auch das Röntgenbild zeigt, so erfährt man über die dritte Dimension des Herzens, über seine Tiefenausdehnung damit garnichts. Wie sehr außerdem die Ausdehnung der Lunge die Größe der Herzdämpfung beeinflußt, ist ja allbekannt. Beim Emphysem kann man oft kaum eine ganz kleine Herzdämpfung herausperkutieren, obwohl das Herz dabei groß ist; dieser Fehler fällt bei der Bestimmung der relativen Herzdämpfung entschieden kleiner aus. Dazu kommt aber noch, daß sich das Herz bei Tiefstand des Zwerchfells von der Brustwand entfernt, zurücksinkt, so daß nur eine kleine Fläche der Brustwand wirklich anliegt.

Einen wichtigen Anhaltspunkt für die Größenbestimmung erhält man aus der Beachtung vom Herzstoß. Wenn nicht eine Verlagerung des ganzen Herzens vorliegt, darf der Herzstoß jedenfalls die linke Mamillarlinie nicht überschreiten, sonst bedeutet das sicher eine Herzvergrößerung. Auf diese Dinge aber näher einzugehen ist wohl nicht angezeigt, sie sind ja allbekannt und sollten hier nur insoweit kurz erwähnt werden, als nötig ist, um zu zeigen, daß auch die neueren, ungleich besseren und ge-

naueren Methoden der Größenbestimmung des Herzens von den erwähnten Fehlerquellen zum Teil keineswegs frei sind oder überhaupt frei sein können. Wir meinen damit die Durchleuchtung mit Röntgenstrahlen.

Bei der Betrachtung des Herzschattens auf dem Leuchtschirm kann ein erfahrener Beobachter ohne weiteres ein sehr großes oder sehr kleines Herz erkennen. Mittels des Orthodiagraphen oder mit der Fernphotographie kann der Herzschatten aber auch noch für die Ausmessung festgelegt werden. Für den Längsdurchmesser, die beiden Quer- und die beiden Transversaldurchmesser sind aus vielen Beobachtungen Normalzahlen gewonnen worden, und wesentliche Abweichungen nach oben und unten verwertet man für die klinische Diagnose „Herzvergrößerung" oder „-verkleinerung" mit Recht, wenn die Abweichung von den Normalzahlen alle gemessenen Diameter betrifft. Sind aber nur einige Durchmesser zu klein oder zu groß, die andern aber nicht oder sogar im entgegengesetzten Sinn verändert, dann läßt diese Methode der Messung völlig im Stich. Nebenbei bemerkt möchte ich aus dem verschiedenen Verhalten der einzelnen Durchmesser nur sehr vorsichtige Schlüsse auf die Größe ganz bestimmter Herzteile ziehen, wie ich auch die Perkussionsresultate, die rechts- oder linsseitig verbreiterte Herzdämpfung usw. nicht ohne weiteres auch als Vergrößerung des rechten oder des linken Herzens oder gar Ventrikels deute; dazu gehört mehr, namentlich auch die Beachtung von Herzstoß, Inspektion und Palpation, epigastrische Pulsation usw. sind hier wertvoll.

Für die Größenbestimmung des ganzen Herzens ist es ein großer Fortschritt, wenn man nach dem Vorgang von Dietlen[4]) die Fläche des aufgezeichneten Herzschattens nach Quadratzentimetern ausmißt. Damit erhält man Zahlen, mit denen man große Herzen von kleineren schon mit Sicherheit unterscheiden kann, aber noch nicht, ob das untersuchte Herz für seinen Träger die richtige Größe hat oder nicht, wie weit es von dieser richtigen Größe nach unten oder oben abweicht, kurz die eigentlich einzig klinisch wichtige Frage wird damit nicht beantwortet. Diese Frage muß in jedem Fall lauten: Wie viel Kubikzentimeter Herz treffen auf 1 kg Körpergewicht? Schon Wilhelm Müller[3]) hat sich bei seinen Untersuchungen über die Massenverhältnisse des menschlichen Herzens die Frage gestellt nicht nur: wie schwer ist das Herz im Durchschnitt und wie große Abweichungen davon kommen bei Herzgesunden und Herzkranken vor, sondern auch: wieviel Gramm wirksamer Herzmuskelsubstanz treffen dabei auf 1 kg Mensch? Das entblutete, vom Fett möglichst befreite Herz wiegt durchschnittlich beim Mann 300 g, beim Weib 250 g; bezogen auf das Körpergewicht ergibt sich der Quotient: Körpergewicht durch Herzgewicht zwischen dem 20. bis 50. Jahr zu 173,5. Ebenso kann man aus vielen Zahlen eine Normalzahl für die Fläche des Herzschattens berechnen, wie dies Dietlen getan hat. Dieser Autor fand auch schon, daß die Herzgröße, oder genauer gesagt, die Größe seiner senkrechten Projektion, die Größe der Fläche des Herzschattens, nicht von der Körperlänge, sondern vom Körpergewicht der untersuchten Person abhängt.

Es geht aber nicht an[5]), die Fläche des Herzschattens mit dem Körpergewicht zu vergleichen, etwa Fläche durch Körpergewicht zu dividieren. Das sind Größen von verschiedenener Dimension. Gewicht ist Volumen mal spezifisches Gewicht, also eine Größe von der dritten Dimension, die Fläche ist eine von der zweiten. Beide müssen in ganz verschiedenem Verhältnis wachsen oder abnehmen. Um sie vergleichbar zu machen, müssen sie zuerst auf die nämliche Dimension gebracht werden. Man kann dies, freilich nur in erster, roher Annäherung, wenn man das Herz als eine Kugel betrachtet. Dann würde jede Projektion von ihm ein Kreis sein.

Der Herzschatten auf dem Orthodiagramm oder der Fernphotographie des Herzens ist die Projektion des Herzens; ihre Größe kann gemessen werden. Betrachtet man sie als Kreis und setzt die Fläche $= F$ und betrachtet man demgemäß das Herz als Kugel mit dem Volum V, so ist $V = \frac{4}{3} r^3 \pi$, die Fläche des Schattens $F = r^2 \pi$, man erhält also

$$V = F^{\left(\frac{3}{2}\right)} \cdot \frac{4}{3\sqrt{\pi}} \text{ cm}^3,$$

und kann so aus der Größe des Herzschattens das Volumen des Herzens in erster, roher Annäherung berechnen. Das Volumen des Herzens darf man in Beziehung zum Körpergewicht setzen, und dividiert man das Volumen durch das Nacktgewicht des Kranken, so erhält man den Herzquotient $\frac{V}{G}$.

In diesem Werte stecken konstante Größen, die sich weder im einzelnen Fall, noch von Person zu Person je ändern. Kommt es darauf an, die Herzgröße bei ein und derselben Person zu verschiedenen Zeiten oder auch bei verschiedenen Personen zu bestimmen, so ändert sich $\frac{4}{3\sqrt{\pi}}$ gar nicht, kann also bei vergleichenden Untersuchungen ohne weiteres weggelassen werden, und man erhält so den reduzierten Herzquotienten $(rHQ) = \frac{F^{\frac{3}{2}}}{G}$.

Man bemerke wohl: Dieser Methode haften auch fast alle Fehlerquellen an, die den übrigen Methoden der Herzgrößenbestimmung zukommen. Auch hier wird nur die Projektion gemessen. Zur Darstellung der wirklichen Herzgröße müßten nach der Lehre der darstellenden Geometrie wenigstens 2 zueinander senkrechte Projektionen gegeben sein, wie ein Baumeister Auf- und Grundriß seines Hauses, ein Ingenieur seine Maschine in zwei zueinander senkrechten Schnitten darstellt. Denkbar wäre eine solche ideale Methode auch fürs Herz, aber sie ist, wenigstens vorläufig, für meine Hilfsmittel zu schwierig und jedenfalls auch zu zeitraubend. Die Überlagerung des Herzens durch die Lunge stört bei der Durchleuchtung natürlich nicht.

Ideal ist also die Methode, den reduzierten Herzquotienten zu bestimmen und für die Beurteilung der Herzgröße zu verwerten keineswegs.

Sie ist aber bis jetzt nicht nur die beste, sondern wirklich die einzige vernünftige und brauchbare, nicht nur für klinische Zwecke, sondern auch für jede Statistik, denn das Resultat ist immer nur eine einzige Zahl, und viele solche Zahlen können ohne weiteres und leicht miteinander verglichen werden. Wenn wir im folgenden genauer von der klinischen Bedeutung der Herzgröße sprechen wollen, so können wir nicht umhin, überall die Bestimmung des reduzierten Herzquotienten zugrunde zu legen, denn alle andern Methoden sind für solche Untersuchungen, so wertvoll sie am Krankenkett im Einzelfall sein mögen, einfach unbrauchbar. Ganz allmählich beginnt sie auch, wie es scheint, Raum zu gewinnen. Ihre Anwendung ist natürlich nur möglich, wo ein Orthodiagraph oder eine Einrichtung zur Fernphotographie zur Verfügung steht. Die Bestimmung des reduzierten Herzquotienten kostet kaum mehr Zeit als die Ausmessung aller Durchmesser des Herzschattens, ist übrigens sehr einfach. Die Fläche des Herzschattens wird in Quadratzentimetern ausgemessen, die Zahl mit $^3/_2$ potenziert, die Potenz durch das Nacktgewicht dividiert. Aus mehreren tausend Einzelbestimmungen hat sich ergeben, daß bei Herzgesunden der reduzierte Herzquotient zwischen 14 und 22 schwanken kann. Ein Wert unter 14 bedeutet ein für seinen Träger zu kleines, ein Wert über 22 sicher ein zu großes Herz. Werte von 20 und 21 bezeichnen ein schon großes, aber noch nicht als pathologisch vergrößert anzusprechendes Herz.

Eine Schwierigkeit in der Anwendung besteht darin, daß es im Anfang schwer hält, am Orthodiagramm die obere, oft auch die untere Grenze nach bestem Ermessen an die richtige Stelle zu setzen. Das zweite halbe Tausend von Bestimmungen fällt jedenfalls besser aus als das erste. Übrigens ist die Zuverlässigkeit nach der Methode der Wahrscheinlichkeitsrechnung geprüft und als für praktische Zwecke vollkommen ausreichend gefunden worden[6]).

Ein besonderer Vorteil der Methode liegt darin, daß nicht nur pathologische Werte als solche erkannt werden, sondern auch innerhalb der normalen Grenzen eine Abstufung der Herzgröße möglich ist, so daß man mit fortlaufenden Untersuchungen feststellen kann, ob sich die Herzgröße gleich bleibt oder nach oben oder nach unten zu ändert. Natürlich müssen dabei auch nebenherlaufende Änderungen des Körpergewichts die entsprechende Berücksichtigung finden. Näheres hierüber und über die Genauigkeit, die man von der Methode vernünftigerweise überhaupt erwarten darf, wolle man aus der angeführten Literatur[6]) ersehen. Hier nur so viel davon, daß es keinen Sinn hat, den rHQ genauer als auf ganze Zahlen zu berechnen.

Unzweifelhaft gibt es nun Herzen, die von Haus aus größer und solche, die kleiner angelegt sind; bei der Lehre vom kleinen Herzen werden wir noch darauf zurückkommen. Dabei macht die Dicke des Herzens, die Dicke der Wand gar nichts aus, sie ändert den Wert des rHQ durchaus nicht, d. h. die Methode ist nicht genau genug, um eine Vergrößerung des Herzens, die nur auf Wandverstärkung beruht, einwandfrei festzustellen. Solche kleine Unterschiede fallen in die Grenzen der unvermeidlichen

Fehler. Dasselbe gilt übrigens und noch mehr für alle andern Methoden der Größenbestimmung des Herzens auch. Ob eine Ventrikelwand 7 oder 12 mm dick ist, das drückt sich in der Herzgröße nicht nachweisbar aus. Um eine Hypertrophie der Herzwand festzustellen, dazu gehören andere Untersuchungsmethoden, vor allem die Beachtung vom Herzstoß und die Messung des Blutdrucks. Nur ein sehr mächtig entwickeltes Fettpolster am Herzen kann eine nachweisbare Vergrößerung des rHQ bewirken, die sich aber wohl immer in engen Grenzen hält. Vielleicht gibt das Fett keinen so tiefen Schatten wie der Muskel, es liegt aber dem Muskel nicht nur auf, sondern ist ihm auch eingelagert, und so werden auf dem Röntgenschirm die Herzgrenzen ein wenig weiter. In gewisser Beziehung ist dies für die Untersuchung sogar ein Vorteil. Das cor adiposum eines Fettleibigen erscheint durch das Herzfett etwas größer, als es der eigentlichen Herzsubstanz entsprechen würde. Bezieht man die Herzgröße aber auf das Körpergewicht, so wird dabei auch viel Fett mitgewogen, was für die zu leistende Herzarbeit, also auch für die Herzgröße ganz gleichglütig ist. Schwindet dann das Fett des Kranken mit der Zeit, so werden Körpergewicht und Größe des Herzschattens so ziemlich in gleichem Maße, jedenfalls im gleichen Sinne sich ändern.

Im allgemeinen bedeutet ein großer rHQ ein stark, ein kleiner ein wenig gefülltes Herz. Dabei ist wieder die Füllung nicht mit Schlagvolumen zu verwechseln. Im Gegenteil, eine starke Füllung kann sehr wohl eine Folge davon sein, daß der Ventrikel zu wenig Blut ausgeworfen hat, daß der systolische Rückstand gewachsen und damit die Herzhöhle erweitert worden ist. In einem solchen Fall ist der vergrößerte rHQ ein Ausdruck für die Herzschwäche, die entweder eine absolute sein kann oder eine relative im Verhältnis zu einem besonders hohen Blutdruck, gegen den der Ventrikel arbeiten muß. Der hohe Blutdruck ist ein Maßstab für den Widerstand, der sich dem Blutstrom entgegensetzt — wir wollen später noch darauf zurückkommen — also ist in einem solchen Fall der vergrößerte rHQ ein Ausdruck von Herzdehnung und dafür, daß das Herz seiner Aufgabe nicht vollkommen gewachsen ist oder wenigstens kürzlich nicht gewachsen war.

Sehr bemerkenswerter Weise hat sich ergeben, daß bei einem einfachen Herzfehler im Stadium der Kompensation sich niemals ein pathologisch vergrößerter rHQ, also einer über 22 findet, mit der einzigen Ausnahme der Aorteninsuffizienz. Bei dieser kommen, auch wenn der Fehler augenscheinlich recht gut kompensiert ist, hohe Werte des rHQ, manchmal auch solche über 22 vor, offenbar weil das durch die schlußunfähigen arteriellen Klappen zurückfließende Blut den linken Ventrikel mächtig erweitert, woran auch die beste Kompensation nicht viel ändern kann. Die andern einfachen Herzfehler miteinander geben normale Werte des rHQ, wenn dieser auch öfter der oberen Grenze des Normalen sich nähern mag. Zahlen von 19, 20, aber auch viel niedrigere, sind nicht selten. Anders ist es bei komplizierten Herzfehlern, wozu auch schon die häufige Kombination Insuffizienz und Stenose der Mitralis zu zählen ist; da sind nicht nur hohe, Werte häufig, sondern sie überschreiten die normale

Grenze oft, auch dann, wenn man den Fehler noch als kompensiert bezeichnen muß.

Die Sache ändert sich, wenn die Kompensation nachläßt. Dann geben auch die einfachen Vitia pathologisch hohe Werte des rHQ.

Nachdem sich dies durch klinische Beobachtungen herausgestellt hat, kann man jetzt umgekehrt aus dem Verhalten des rHQ den Schluß darauf ziehen, ob ein Herzfehler augenblicklich kompensiert ist oder nicht, und wie weit er sich vom Zustande der Kompensation entfernt. So dient die wiederholte Bestimmung des rHQ im Einzelfall dazu, den Verlauf des Leidens, auch die Wirkung einer eingeleiteten Kur zu verfolgen. Dabei deutet Steigen des rHQ eine Verschlimmerung, Sinken des rHQ Besserung, Wiederkehr normaler Werte Eintritt der Kompensation an und Vergrößerung über die Norm auch bei einfachem Vitium die Dekompensation.

Damit ist nicht gesagt, daß Erweiterung einer Herzhöhle an und für sich immer etwas Schädliches bedeutet. Es ist noch nicht lange her, da galt die Wandverstärkung bei der kompensatorischen Hypertrophie allein für das Heilsame, die Dilatation für die nächste mechanische, an und für sich aber immer schädliche Folge bei einem Ventilfehler am Herzen. Seit den Untersuchungen von O. Frank[7]) ist das anders geworden. Durch ihn, auch durch W. Straub[8]) am Säugetierherzen, ist erwiesen worden, daß die Gesetze der isotonischen und der isometrischen Zuckungen, wie sie seiner Zeit, vor vielen Dezenien, von A. Fick am Froschmuskel gefunden wurden, auch für den Herzmuskel gelten. Danach ist es für die Wirkung einer durch einen Reiz ausgelösten Zuckung von großem Belang, von welcher Anfangsspannung aus die Zuckung anhebt. Sie ist um so mächtiger, je größer die Anfangsspannung ist. Die Anfangsspannung aber ist für den Herzmuskel die Dehnung, die er bei seiner Füllung erfährt. Je größer sie ist, desto wirksamer fällt ceteris paribus nachher seine Zuckung aus, innerhalb gewisser Grenzen. Wird eine Herzhöhle aus irgendeinem Grund, z. B. weil ihr systolischer Rückstand wächst, stärker gefüllt, ihre Wand also stärker gedehnt, so fällt schon aus diesem Grund die nächste Zuckung stärker aus. Die Dilatation ist also, weit entfernt, nur eine schädliche Folge der Zirkulationsstörung zu sein, im Gegenteil mit eine Ursache zur baldigen Kompensation. Früher hat man wohl die Ansicht vertreten, daß die Überfüllung eines Herzabschnittes dem Herzen die Arbeit vermehre, weil es eine größere Masse Blut in Bewegung setzen müsse. Das ist ohne Zweifel, so allgemein gesprochen, falsch und beruht auf der Verwechslung von Inhalt und Schlagvolumen. Mag ein Herzabschnitt gefüllt sein wie er will, nur einem Teil davon, dem Schlagvolumen erteilt er bei seiner Kontraktion eine Beschleunigung, und nur dieser Teil kommt bei der Berechnung der Arbeit = Masse $\times$ Druck in Betracht.

Damit wird aber an den obigen Ausführungen über Herzgröße und Kompensation nichts geändert. Die mit Steigen des rHQ nachgewiesene Herzvergrößerung bedeutet eben, daß eine Zirkulationsstörung eingetreten ist und wir dürfen nach den Darlegungen von Frank davon überzeugt sein, daß die nachgewiesene Dilatation mechanisch nützlich für den Ausgleich ist. Ob sie allein dazu ausreicht, das ist eine andere Frage. Von noch

viel bedeutenderer Wirkung wird sich die Erhöhung der Kraft erweisen, die mit der Dickenzunahme des Herzmuskels Hand in Hand geht. Die Erweiterung, mag sie auch mechanisch günstig wirken, ist doch immer ein Zeichen unzulänglicher Herztätigkeit und als solche klinisch in diagnostischer und prognostischer Hinsicht zu verwerten. Umgekehrt, wenn die Erweiterung zurückgeht, der rHQ sinkt, so kommt damit die vermehrte Anfangsspannung des Herzmuskels zwar in Wegfall, der Muskel arbeitet mit geringerer Anfangsspannung ungünstiger, aber offenbar ist die Mehrarbeit jetzt eben nicht mehr nötig oder nicht mehr in dem Grade nötig, wie vorher. Die Herzhöhle hat sich nur verkleinern können, indem sie eine Zeitlang mehr Blut abgegeben als aufgenommen hat. Die Kontinuitätsbedingung war mit Eintritt der Zirkulationsstörung verletzt, und die Herzhöhle erweiterte sich, die Kontinuitätsbedingung war dann eine Zeitlang wieder erfüllt, bis sie mit Eintritt der Kompensation wieder gestört wurde, diesmal aber im umgekehrten Sinn, und eine Zeitlang gibt der Ventrikel mehr Blut ab, als er aufnimmt, der rHQ sinkt. Sinken und Steigen des rHQ bedeutet also Zeiten, in denen die Kontinuitätsbedingung nicht ganz erfüllt ist; sie ist es, solange der Wert des rHQ konstant bleibt.

Bei einem Herzklappenfehler kann eine Erweiterung einer Herzhöhle durch zweierlei herbeigeführt werden, dadurch, daß der betreffende Herzabschnitt bei seiner Entleerung besondere Schwierigkeiten findet, bei Stenosen, und so sein systolischer Rückstand wächst, oder indem er, bei Insuffizienzen von zwei Seiten her, also im ganzen zu stark gefüllt wird. Gerade für die Insuffizienzen geben die Untersuchungen von Frank[7]) und Straub[8]) auch den Schlüssel, auf welchem Wege eine Kompensation angebahnt werden kann. Eine reine unkomplizierte Insuffizienz gibt zwar für sich allein keine nachweisbare Vergrößerung des rHQ über die Norm, zur Kompensation einer Insuffizienz gehört aber notwendig eine Vergrößerung des Schlagvolums. Das ist hier ganz anders als bei den Stenosen. Bei einer Stenose ist es Ziel und Aufgabe der Kompensation, trotz des vermehrten Widerstandes in der Zeiteinheit die frühere Menge Blut vorwärts zu treiben. Bei der Insuffizienz erhält der Ventrikel zu viel Blut in seiner Diastole, von zwei Seiten her. Er muß das alte Schlagvolumen wie vorher hinausbefördern, außerdem aber auch noch die Menge entleeren, die ihm durch die schlußunfähigen Klappen in der Diastole zugeflossen ist. Daran wird nichts geändert, auch wenn das Vitium gut kompensiert ist, d. h. die richtige Menge Blut vorwärts bewegt wird. Der eine Herzabschnitt, bei komplizierten Fehlern ihrer zwei oder mehr, sind immer diastolisch zu stark gefüllt. Erfahrungsgemäß reicht diese Mehrfüllung nur bei der Aorteninsuffizienz hin, um eine meßbare Vergrößerung des rHQ herbeizuführen. Ganz kann die Mehrfüllung bei Insuffizienzen zwar nicht vergehen, aber sie kann schwanken je nach der Zeitdauer der Diastole. Steigt die Pulsfrequenz, was bekanntlich wesentlich durch Verkürzung der Diastole erreicht wird, so füllt sich bei schlußunfähigen Aortenklappen der linke Ventrikel weniger als bei seltenerem Puls mit längerer Diastole. Dann kann es vorkommen, daß der Ventrikel meßbar kleiner wird und der rHQ deutlich sinkt als Zeichen besseren Kreislaufs und ähnlich muß

es sich bei komplizierten Herzfehlern, bei denen eine Insuffizienz mit vorliegt, verhalten. Dann bedeutet Sinken des rHQ nicht bessere Entleerung, sondern geringere pathologische Füllung des betreffenden Herzabschnittes.

Bevor wir weiter gehen, möchte ich aus meinen Beobachtungsreihen einige Beispiele von Werten des rHQ hier einsetzen, die ich meinem Lehrbuch der Herzkrankheiten[9]) entnehme.

Insufficientia v. mitralis.

Alter	Druck	rHQ
21	117 mm Hg	17
29	115	17
33	135	21 (Sportherz mit geringer Insuff. v. mitral.)
30	120	18 (Insuff. levis)
36	110	28 (dekompensiert)
43	130	32 (nicht kompensiert).

Insufficientia v. Aortae.

Alter	Druck	rHQ
36	140 mm Hg	20 (Insuff. levis)
35	154	23
63	135	27
66	145	26
65	167	30

Insufficientia v. tricuspidalis.

rHQ erhöht in nicht kompensierten Fällen.

Alter	Druck	rHQ
21	124 mm Hg	18
21	145	20
33	128	27
20	140	16

Insufficientia v. mitral. mit Stenos. ost. venos. sin.

Alter	Druck	rHQ
24	115 mm Hg	16
42	115	19
34	145	25
31	125	26
37	140	24

Insufficientia v. mitral. et v. Aortae.

Alter	Druck	rHQ
18	170 mm Hg	24
55	165	21

Insufficientia v. mitral et Aortae. Stenos. ost. ven. sin.

Alter	Druck	rHQ
18	102 mm Hg	27

Bei den Herzfehlern liegt das Hindernis für den Kreislauf im Herzen selbst, sei es daß durch eine Stenose die Reibung vermehrt wird, oder ein Teil des Blutes statt vorwärts rückwärts getrieben wird — bei den Insuffizienzen —, und so eine größere Arbeit geleistet werden muß, um trotzdem eine Eudiaemorrhysis im ganzen Körper herbeizuführen. Jeder Klappenfehler bewirkt an und für sich eine Adiämorrhysis, und Sache der einsetzenden Kompensation ist es, Eudiaemorrhysis wiederherzustellen. Die Hauptmittel, durch die es, bald besser, bald schlechter, geschieht: Wandverstärkung, Erweiterung und Dehnung der Herzhöhle, Änderung der Pulsfrequenz wurden[1] bereits erwähnt. Ein Hindernis für den Stromlauf kann aber auch außerhalb des Herzens liegen, auch bei an und für sich tadelloser Herztätigkeit kann Adiämorrhysis eintreten, wenn in der Peripherie der Widerstand wächst. Der Stromlauf ist ja nicht nur abhängig vom Gefälle, der Druckdifferenz am Anfang und Ende der Bahn. sondern auch von der Reibung, die bei der Fortbewegung des Blutes überwunden werden muß.

Die Reibung kann man auch als eine Kraft auffassen, gegen die das Herz ankämpft, die durch die Herzarbeit überwunden wird. Reibung ist aber eine besondere Art von Kraft. Sie kann nur negative Arbeit leisten. niemals einer Masse eine Beschleunigung verleihen, nur eine Bewegung verzögern. Sie tritt nie bei ruhenden Körpern auf, nur bei Bewegung und ist, das ist für uns besonders wichtig, in ihrer Größe abhängig von der Geschwindigkeit, mit der ein Körper sich bewegt.

Die Arbeit des Herzens verleiht dem ausgeworfenen Blut eine gewisse Wucht. Mit einer sehr viel kleineren Wucht kehrt es zum Herzen zurück, und bis auf diesen kleinen Rest ist die Wucht lediglich zur Überwindung der Widerstände in der Gefäßbahn verbraucht worden. Dieser Widerstand ist verschieden in den verschiedenen Teilen der Bahn, ist abhängig von der Weite der Gefäße, von der Beschaffenheit der Wand. aber auch von der Geschwindigkeit, mit der sich das Blut bewegt. Wenn das Herz das Blut mit großer Kraft auswirft, ein hohes Gefälle, eine große Druckdifferenz erzeugt, so vermehrt es damit von selbst den Widerstand, der sich der Blutbewegung entgegensetzt. Bei sonst gleicher Weite und sonstiger Beschaffenheit der Gefäßbahn wird das eine Mal eine hohe, das andere Mal eine niedrige Druckdifferenz zur Überwindung der Widerstände aufgebraucht, also auch einmal mehr Herzarbeit, das andere Mal weniger, im ersten Fall aber fließt das Blut rascher wegen des größeren Gefälles, im zweiten Fall langsamer. Die stärkere Herzarbeit erhöht bei sonst gleichen Verhältnissen den arteriellen Druck mehr und umgekehrt kann man sagen: das Herz muß mehr arbeiten, weil es gegen einen höheren Druck arbeiten muß.

Setzt man an verschiedenen Stellen einer Strombahn Druckmesser („Piezometer") auf, so zeigt der stromaufwärts sitzende einen höheren, der weiter unten einen niedrigeren Druck an, und die Differenz ist geradezu der Maßstab für den dazwischen überwundenen Widerstand.

Mehr kann hier über diese Dinge leider nicht gesagt werden. Aber es ist klar: dem Herzen erwächst Mehrarbeit, wenn es gegen einen höheren

Druck arbeitet, und dies kann aus zwei Gründen geschehen. Erstens kann durch die Beschaffenheit der Gefäßbahn (Verengerung, Rauhigkeit) der Widerstand wachsen und zu dessen Überwindung durch irgendeine physiologische Einrichtung das Herz zur Mehrarbeit veranlaßt werden, so daß es einen höheren Anfangsdruck und damit das größere Gefälle erzeugt, das zur Überwindung des gewachsenen Widerstandes im günstigsten Falle hinreicht. Äußerstenfalls kann damit die Adiämorrhysis ausgeglichen und Eudiämorrhysis herbeigeführt werden. In einem zweiten Fall kann das Herz primär zur Mehrarbeit angeregt werden durch Ursachen, die in ihm selbst angreifen, ohne daß in der Gefäßbahn sich etwas geändert hätte. Dann erzeugt das Herz zunächst auch einen höheren Anfangsdruck, er gleicht sich aber, obwohl die Gefäßbahn an und für sich nur den gleichen Widerstand wie früher bieten würde, nicht aus oder nicht ganz, vielmehr bringt das vermehrte Gefälle eine größere Blutgeschwindigkeit hervor, und dadurch wächst der Widerstand, der, wie man annehmen kann, mit dem Quadrat der Geschwindigkeit zunimmt. Jetzt liegen die Sachen so: Erhöhte Arbeit des Herzens, das gegen einen vermehrten Druck arbeitet, ganz so wie im ersten Fall, aber mit einem großen Unterschied. Das erste Mal vermehrter Widerstand durch die Beschaffenheit der Gefäßbahn, Adiämorrhysis, und zum Ausgleich vermehrte Herzarbeit, die höchstens Eudiämorrhysis herbeiführen kann, eine Blutgeschwindigkeit unter bis höchstens zur Norm, im zweiten Fall verstärkte Herztätigkeit, Hyperdiämorrhysis, Folge davon erhöhter Widerstand, erhöhter Druck, vermehrtes Gefälle, diesmal aber, ohne daß sich die Gefäßbahn irgendwie geändert hätte. Der vermehrte Widerstand ist nur Folge der größeren Blutgeschwindigkeit, diese bleibt erhalten, so lange das Herz aus Ursachen, die nur das Herz angehen, stärker arbeitet, und so lange bleibt auch die Hyperdiämorrhysis bestehen. Beide angenommenen Fälle können auch zusammen vorkommen, bald der eine, bald der andere das Gesamtbild mehr beeinflussend. Wir wollen aber beide zunächst getrennt behandeln.

Der erste Fall ist z. B. gegeben bei Sklerose und Atherom der Arterien, im Greisenalter ganz gewöhnlich, in früheren Jahren nicht selten eine Folge von Endarteriitis syphilitica. Der vermehrte periphere Widerstand erschwert dem linken Ventrikel die Entleerung, der systolische Rest steigt, die Anfangsspannung der Ventrikelwand nimmt zu, und in der schon erwähnten Weise steigt jetzt auch die Herzarbeit. Hier ist also vermehrte Füllung des Ventrikels gegeben, das Herz ist vergrößert, und es ist zu erwarten, daß auch der rHQ größer ausfallen wird. Das ist auch wirklich der Fall. Bei Atherom der Gefäße werden sogar sehr hohe Werte des rHQ beobachtet, wofür ich einige Beispiele geben will[10]).

Alter	Blutdruck	rHQ
53	155 mm Hg	30
53	180	36
68	155	30

Ein Muskel, der sich rhythmisch zusammenzieht und wieder erschlafft, ein Muskel, der arbeitet, verbessert damit seine eigene Durchblutung,

setzt Stoff an und wird so zur weiteren stärkeren Arbeit befähigt. Das Herz, genauer der linke Ventrikel, wird also bei Atherom der Arterien nicht nur weiter, sondern auch dicker. Von dieser exzentrischen Hypertrophie ist es aber nur die Erweiterung, die sich im Ansteigen des rHQ kenntlich macht. Das geht daraus hervor, daß es Fälle von ganz gewaltiger reiner konzentrischer Hypertrophie des linken Ventrikels gibt mit sehr starker Verdickung der Wand und mit ganz normalem oder sogar kleinem rHQ. Das kommt bei der genuinen oder auch bei der sekundären Schrumpfniere mit linksseitiger Herzhypertrophie vor, insoweit nicht auch Atherom mit im Spiel ist. Während bei der arteriosklerotischen Schrumpfniere die allergrößten Herzen, die höchsten Werte des rHQ., wahre „Ochsenherzen" beobachtet werden, wie sie nur noch bei erlahmenden Herzen mit einem schweren Fehler (namentlich Aorteninsuffizienz) vorkommen, trifft man bei reiner Schrumpfniere mit sehr hohen Werten des Blutdrucks nicht selten recht niedrige Zahlen des rHQ an. Einige Beispiele mögen davon gegeben werden[10]).

Alter	Druck	rHQ
33	160 mm Hg	13
40	208	13
46	160	14 (Uraemia chron.)
51	150	13
55	194	14
68	> 210	11

Der letzte Fall ist eine große Seltenheit. Nierenleiden sind in höherem Alter meistens mit Atherom kompliziert, fast immer handelt es sich um arteriosklerotische Schrumpfniere, und da kommen ganz andere Werte des rHQ zur Beobachtung, wovon ich auch einige Beispiele geben will.

Alter	Druck	rHQ
60	190 mm Hg	37
61	205	24
63	210	30
65	200	25
69	175	23
69	> 230	34
72	185	28

Aus dieser Gegenüberstellung geht der Unterschied klar hervor, der zwischen der Herzhypertrophie besteht, die sich durch vermehrten äußeren Widerstand entwickelt, und der, die sich ausbildet, wenn das Herz von sich aus, etwa angeregt durch harnfähige Stoffe, zu stark arbeitet, damit den Blutdruck erhöht und sekundär den Widerstand steigert. Nur in diesem Fall ist eine Hyperdiämorrhysis im allgemeinen und in den Nieren im besonderen möglich, im andern auch bei dem bestmöglichen Ausgleich durch die Herzhypertrophie höchstens Eudiämorrhysis. Im ersten Fall kann es trotz des Ausfalls von Nierengewebe zur Polyurie kommen, im zweiten Fall können höchstens normale Mengen Urin zur Ausscheidung

gelangen. Bei der bloßen Dickenzunahme, der einfachen und konzentrischen Hypertrophie ist der rHQ nicht vergrößert, und das zeigt an, daß das Herz primär stärker arbeitet, erst sekundär vermehrten Widerstand in der Peripherie erzeugt. Andererseits zeigt Erhöhung des rHQ an, daß der Widerstand für den Blutstrom primär gestiegen ist und daß das Herz sich möglichst anstrengen muß, um einen Ausgleich herbeizuführen. Zu mehr als einem Ausgleich kann das aber nicht führen, und schließlich wird mit allmählicher Erlahmung des Herzens der Ausgleich ungenügend werden, und der Kranke geht seinem Ende durch allgemeine Adiämorrhysis entgegen.

Das Herz mit hohem Blutdruck, aber kleinem rHQ läßt diese Gefahr weit zurücktreten, Wassersucht ist bei solchen Nierenkranken weniger zu fürchten als die Gefahr der Urämie und des blutigen Hirnschlags.

Damit wäre auch die Frage erledigt, ob es auch eine wirkliche Hyperdiämorrhysis gibt. Es gibt eine bei einem Herzen von normalen oder selbst kleinen Dimensionen, wenn der Blutdruck bedeutend erhöht ist. Sie kann auch bestehen trotz vermehrten äußeren Widerstandes, obwohl die Herzgröße vermehrt ist, wenn eine Komplikation mit dem ersten Zustand, der übermäßigen Erregung des Herzens, vorliegt und dieser Zustand in seiner Wirkung überwiegt.

Herzerweiterung kann zwar, wie wir gesehen haben, auch zu stärkerer Herzarbeit und zur Verbesserung des Kreislaufs führen, niemals aber über das Maß des irgendwie entstandenen Schadens hinaus, der zur Erweiteruug des Herzens geführt hat.

In diesem Sinn ist ein vergrößerter rHQ immer ein ungünstiges Zeichen und seine fortlaufende Bestimmung ein Mittel, das eine große Bedeutung für die Prognose hat. So wird z. B. bei Atherom, wenn der Widerstand in den Gefäßen sinkt, der systolische Rückstand sich verkleinert, der Ventrikel sich besser entleert, dies auch in einem Sinken des rHQ zum Ausdruck kommen.

Fast immer bedeutet ein großes Herz, daß das Schlagvolumen hinter der Füllung des Herzens bedeutend zurückbleibt, eine Verschlechterung der Zirkulation, eine Adiämorrhysis. Eine Ausnahme machen wohl nur gewisse Fälle von Kombination von Nierenleiden mit Atheromatose, mit überwiegender Intoxikation des Herzens.

Es fragt sich nur noch, ob es nicht auch große Herzen gibt, die, ohne überhaupt krank zu sein, ihre Arbeit ganz regelrecht verrichten und dabei immer die normale Menge Blut in der Zeiteinheit oder wegen ihres großen Fassungsvermögen sogar noch mehr befördern. Diese Frage möchte ich nicht ganz verneinen.

Wenigstens sind mir Fälle vorgekommen, die ich nicht anders deuten konnte. Sie sind aber äußerst selten. Herzen, die weder hypertrophisch, noch erweitert, nur einfach zu groß sind für ihren Träger. Dabei vollkommene Funktionstüchtigkeit, keine Erhöhung des Blutdrucks, also auch kein vermehrter peripherer Widerstand, bei ganz intaktem Klappenapparat. Auch als dilatiert konnte ich diese Herzen nicht ansprechen, sie waren nicht ermüdet, der Blutdruck auch nicht herabgesetzt, auch

mit sexueller Übererregung, an die man auch denken könnte, mit Schwangerschaft und Wochenbett hatten sie nichts zu tun. So hatte eine Frau von 25 Jahren einen Druck von 135 mm Hg und einen reduzierten Herzquotienten von 22, ein 14jähriger Knabe einen Druck von 112 (für sein Lebensalter ganz normal) und einen rHQ von 25. Soll man solche Seltenheiten als partiellen Riesenwuchs des Herzens auffassen oder, was vielleicht wahrscheinlicher ist, als Teilerscheinung allgemeiner Plethora?

Damit haben wir schon einige Fragen gestreift, die sich von selbst aufwerfen, zunächst die Frage nach der Erweiterung des schwachen, ermüdeten Herzens und nach der Überdehnung des Herzens.

Eine solche chronische Herzerweiterung gibt es ohne Zweifel. Charakteristisch ist die Vergrößerung des Herzens, der hohe rHQ bei normalem oder selbst niedrigem Blutdruck. Da, wo sich der Zustand aus einer Herzhypertrophie heraus entwickelt hat, kann der Blutdruck aber auch noch von früher her hohe, selbst sehr hohe Werte aufweisen. Dann hat sich aber die Erweiterung mehr in subakuter Weise entwickelt, und der rHQ ist in der letzten Zeit bedeutend und rasch gestiegen.

Das ist der gewöhnliche Ausgang bei Herzfehlern, wenn die Kompensation versagt, ist aber auch das gewöhnliche Bild bei vielen Degenerationszuständen des Herzmuskels, gleichviel auf welcher Ursache diese beruhen. Auch hier kündet die Vergrößerung des Herzens im allgemeinen zugleich die Gefahr der Wassersucht an, freilich ist aber bekanntlich der Ausgang oft ein ganz anderer, manchmal blitzschneller, ob nun Herzvergrößerung der Katastrophe vorausgegangen sein mag oder nicht.

Schwieriger, so scheint es, ist die Frage zu beantworten, ob es auch eine akute Dilatatio cordis gibt, ob auch ein bis dahin gesunder Herzmuskel durch eine einmalige oder öfter wiederholte Überanstrengung überdehnt werden kann. Ich habe keinen Zweifel daran, daß dies wirklich vorkommt. Die gewöhnliche perkussorische Größenbestimmung läßt dabei freilich leicht im Stich, weil gewöhnlich auch die Lunge überdehnt ist und das Herz überlagert. Die Untersuchung mit Röntgenstrahlen und die Bestimmung des rHQ läßt aber die Vergrößerung ohne Schwierigkeit erkennen. Von der gewöhnlichen exzentrischen Hypertrophie unterscheidet sich die einfache Überdehnung durch normale oder selbst subnormale Werte des Blutdrucks. Die Erweiterung ist oft keine sehr bedeutende, meist findet sich ein rHQ von 23, doch kommen auch höhere Werte bis 30, ja 33 vor, mit einem meist normalen Blutdruck zwischen 115 und 135 mm Hg, aber auch mit niederem bis zu 106. Dabei gibt es Fälle von ganz sicherer akuter Dilatation, die so dauernd und so rasch vorübergehen, daß man unmöglich an eine Herzmuskelerkrankung denken kann. So hatte ein Mann von 33 Jahren eine Herzerweiterung mit einem Blutdruck von 115 mm Hg und einem rHQ von 33; der rHQ sank nach 8 Tagen auf 26, nach weiteren 3 Tagen auf 23 und nach weiteren 4 Tagen auf 20. Subchronische Erweiterungen brauchen oft Monate, bis sie im günstigen Fall vollständig wieder zurückgehen. Auch wiederholte Anfälle von Tachykardie infolge einer Herzneurose können Veranlassung dazu geben.

So ist denn die nachgewiesene Herzvergrößerung ein für den Zustand.

in dem sich die Zirkulation befindet, auch als Anhaltspunkt in prognostischer Hinsicht wichtiges Zeichen. Aus der nachgewiesenen Erweiterung des Herzens können aber auch noch ganz direkt gewisse Gefahren für den Kranken folgen. Wenn das ausgeworfene Schlagvolumen immer nur einen kleinen Teil der Gesamtfüllung darstellt — auch normalerweise entleeren sich die Herzhöhlen wohl nie ganz vollständig — so erneuert sich das Blut im Herzen nicht mehr so gut, es bleibt mehr in Ruhe, namentlich die Teile, die außer dem Wege für den Blutstrom, zwischen den Trabekeln, in den Herzohren sich befinden, und damit tritt die Gefahr in den Vordergrund, daß sich Herzthromben bilden, daß es über kurz oder lang vielleicht zur Embolie kommen mag.

Nach meiner Überzeugung[11]) sind auch Leute mit erweitertem Herzen in der Chloroformnarkose mehr gefährdet als andere. Eine Anhäufung des Narkoticum im Herzen und dessen Vergiftung ist um so eher zu erwarten, wenn das Schlagvolumen nur einen kleinen Teil der Füllung ausmacht. Man mag bei den ersten Zeichen der Vergiftung die Narkose sofort unterbrechen, man mag künstliche Respiration einleiten: die Menge frischen, giftfreien Blutes, die von den Lungen ins Herz kommt, ist im Verhältnis zum großen noch vergifteten Inhalt zu klein.

Ein einfach großes, aber nicht krankes Herz ist, wie schon erwähnt, eine große Seltenheit. Ein kleines Herz, auch eines, bei dem die Kleinheit nicht mit Schwäche verbunden ist, kommt, wenn man große Reihen Gesunder und Kranker untersucht, in etwa 10 Proz. aller Fälle vor[12]).

Angeborene Kleinheit, Hypoplasie des ganzen Herzens wird, wie schon vor vielen Jahren Virchow lehrte, bei Chlorose beobachtet, auch bei hämorrhagischen Diathesen, sekundäre Verkleinerung kann durch alle möglichen erschöpfenden Krankheiten, fortdauernde Blutverluste (Anaemia vera), durch Unterernährung, namentlich auch durch Phthise herbeigeführt werden. Dafür, daß auch ein Blutverlust dazu führen kann, dafür hat kürzlich Erich Meyer[13]) ein schönes Beispiel beigebracht. Der Schwund des Fettgewebes am Herzen trägt bei allen konsumierenden Krankheiten mit zur Verkleinerung des ganzen Herzens bei. Bei diesen, nicht aber beim klein angelegten Herzen findet sich auch häufig die einfache braune Atrophie des Herzmuskels, eine Ursache für die begleitende Herzschwäche. Endlich soll Stenose des rechten vernösen Ostiums mit Verkleinerung aller Herzabschnitte einhergehen, worüber ich kein eigenes Urteil abgeben kann, weil ich einen solchen reinen Fall noch nicht gesehen habe.

Erst seit Einführung der Röntgenstrahlen in die Diagnostik kann das kleine Herz schon im Leben festgestellt werden, mit der Perkussion der Herzgrenzen allein ist dies nicht möglich, weil die Größe der Herzdämpfung wesentlich von der Ausdehnung der Lungen mitbeeinflußt wird. Wie wenig Verlaß darauf bei Emphysematikern ist, darauf wurde schon hingewiesen und das ist ja auch allgemein bekannt. Aber auch auf den Augenschein bei der einfachen Durchleuchtung ist nicht viel zu geben. Auch die „Tropfenform" des Herzens bedeutet nicht, wie manche annehmen, allemal ein wirklich kleines Herz. Besonders auf diesen Punkt gerichtete Untersuchungen[11]) ergaben 33 Tropfenherzen, die wirklich

klein waren (rHQ $<$ 14), dagegen 35 Tropfenherzen, die nicht klein waren (rHQ $\geq$ 14), darunter 9 sogar von ausgesprochener Tropfenform (1mal rHQ = 14; 5mal = 15; 2mal = 16; 1mal = 17). Dagegen waren 112 wirklich kleine Herzen nicht von Tropfenform, darunter war von 29 der Schatten von ausgesprochen quergestellter Form.

Die Frage nach der klinischen Bedeutung des kleinen Herzens ist nicht ganz leicht zu beantworten. Damit, daß sie für den Träger zu klein sind, ist noch nicht gesagt, daß es auch kranke oder auch nur weniger leistungsfähige Herzen sein müssen. Die kleinen, übermäßig stark arbeitenden Herzen mit bedeutender Wandverdickung bei Schrumpfniere leisten sogar sicher mehr, als in der Norm vom Herzen verlangt wird, und erzeugen allgemeine Hyperdiämorrhysis. Freilich verfällt auch hier der hypertrophische Muskel über kurz oder lang der Entartung, jeder hypertrophische Muskel trägt den Keim dazu in sich, für die andern Formen von Cor parvum ist die Sache aber durchaus nicht klar. Von einem großen Herzen wissen wir, daß die Vergrößerung als pathologisch angesehen werden muß, das geht daraus hervor, daß mit der Vergrößerung zusammen auch das klinische Bild verschlechterter Zirkulation, allgemein gesprochen, Hand in Hand geht. A priori wäre nichts dagegen einzuwenden, wenn einer sagen würde: je kleiner ein Herz ist, desto besser ist es auch, desto besser entleert es sich systolisch, aber nur 10 Proz. haben ein so kleines, ein so vortreffliches Herz, daß der rHQ $<$ 14 ist. Wirklich scheint sogar auf den ersten Blick manches für diese Ansicht zu sprechen. Bei Untersuchungen an einer großen Reihe von Fliegern, die als sehr wohlgeeignet für den Flugdienst befunden wurden, also bei ganz ausgesprochen gesunden und leistungsfähigen jungen Männern, fand sich auch in 10 Proz. ein kleines Herz. Man sollte denken, mit einem Herzen, das für einen Flieger paßt, könnte ein anderer auch zufrieden sein. Das gilt freilich nur für die Lebensjahre von 17 bis 28, die für neu einzustellende Flieger ausschließlich in Betracht kamen. Für andere Altersgruppen mag sich die Sache anders verhalten. Nach meinen Beobachtungen nimmt später die Herzgröße zu, und für vorgerücktere Jahre kann ein Herz, das früher recht war, leicht als zu klein, als abnorm klein, als krank angesprochen werden.

Dehnt man seine Untersuchungen auch auf Kranke aus, so kann man sich des Eindrucks doch nicht ganz erwehren, daß das kleine Herz auch Teilerscheinung und Ausdruck einer Krankheit sein kann. Für nervöse Herzbeschwerden mannigfacher Art, für allgemeine Leistungsunfähigkeit, besonders auch für Neurasthenie und allgemeine Nervosität erscheint dies sehr wahrscheinlich. Nicht unwichtig erscheint auch die Verquickung mit niederem Blutdruck, ein richtiges cor parvum debile, das in 7 Fällen von 127 kleinen Herzen angetroffen wurde.

Wichtiger noch scheint das Cor parvum bei der Krankheit zu sein, bei der es am häufigsten vorkommt, bei der Phthisis pulmonum. Dabei handelt es sich durchaus nicht immer um Fälle von Phthisis confirmata, wo das kleine Herz sehr wohl Teilerscheinung allgemeiner Konsumption sein könnte; sehr heruntergekommene Kranke können sich ja überhaupt nicht mehr zum Röntgenapparat schleppen. Im Gegenteil, die Mehrzahl

der kleinen Herzen betraf nur leichte Spitzenaffektionen mit oder ohne Befund an den Lungen im Röntgenschirm, oder Leute, die nur zur Beobachtung auf Lungenleiden kamen, wo der Verdacht darauf sich nicht bis zur sichern Diagnose verdichtete. Rechnet man alle diese Fälle zusammen, so kommt der sechste Teil aller kleinen Herzen auf Phthisis pulmonum, resp. Verdacht auf diese Krankheit.

Hier scheint also entschieden das umgekehrte ursächliche Verhältnis zu bestehen, wie dies alte Kliniker ja auch schon angenommen haben, und ein kleines Herz begünstigt in gewissem Grade die Entwicklung der Phthise. Ich habe mich für meine Person schon daran gewöhnt, in einem zweifelhaften Fall von Phthisis pulmonum incipiens ohne rechten örtlichen Befund, ein festgestelltes Cor parvum mit in die Wagschale bei Stellung der Diagnose und Prognose zu werfen. Auch bei der Feststellung der Kriegsverwendbarkeit habe ich so gehandelt.

Sicher ist aber *nicht jedes* kleine Herz auch als pathologisch anzusprechen. Dazu ist die beobachtete Zahl bei ganz Gesunden doch zu groß, wenn auch in einzelnen Fällen für die Zukunft Bedenken auftauchen mögen. Da fragt es sich, wie Gesunde mit ihrem kleinen Herzen haushalten und offenbar mit ihrem kleinen Herzen sogar die nämlichen Leistungen aufweisen können wie andere mit einem wesentlich größeren; dabei denke ich vor allem wieder an die Flieger.

Da wäre folgendes denkbar. Das kleine Herz wird auch ein kleineres Schlagvolumen haben als ein größeres, vorausgesetzt, daß sich in beiden Fällen die Herzhöhlen gleich gut entleeren. Man könnte nun denken, daß beim kleinen Herzen das geringere Schlagvolumen durch Steigerung der Pulsfrequenz ausgeglichen wird. Vergleichende Untersuchungen hierüber, die ich angestellt habe, scheinen auch wirklich für diese Annahme zu sprechen. Umgekehrt sind manche Herzen gewiß nur klein deswegen, weil sie sich stets vollkommener entleeren, einen kleineren systolischen Rückstand haben als die meisten anderen, oder gar keinen. Das sind die Formen rein konzentrischer Hypertrophie mit gesteigertem Blutdruck, mit oder ohne Nephritis.

Das kleine Herz, also das Herz, dessen rHQ $<$ 14 ist, kann also eine ganz harmlose Erscheinung sein und ist es bei nicht wenigen jungen Leuten. In vorgerückteren Jahren ist es aber nie gleichgültig, kommt hier außer bei Marasmus namentlich auch bei der Lungenphthise vor. Die Kleinheit des Herzens kann auch ohne weitere krankhafte Folgen doch die allgemeine Leistungsfähigkeit manchmal ungünstig beeinflussen, so daß der Träger bei längerer Anstrengung doch früher versagt als ein anderer. Man muß bedenken, daß ein kleines Herz nicht krank zu sein braucht, bei kürzeren Anstrengungen nicht plötzlich versagen muß, wie beispielsweise eines mit Entartung des Muskels, daß die Verkleinerung des Schlagvolumens aber doch, auch wenn sie in der Ruhe durch erhöhte Pulsfrequenz ausgeglichen wird, durch Summierung der Wirkung bei längerer Anstrengung eher zum Versagen führen kann.

Das einfach große Herz ist einer Behandlung weder fähig, noch bedürftig. Ein kleines Herz habe ich noch nicht zurückgehen sehen und weiß

kein Mittel dagegen. Der erwähnte Fall von Erich Meyer[13]) lehrt aber, daß sogar ein ziemlich rascher Rückgang und Gewinnung einer normalen Herzgröße möglich ist, wenn die Verkleinerung durch Blutverlust hervorgerufen war.

Noch muß das Herz besprochen werden, dessen Volumen rasch, mit jeder Systole und Diastole, wechselt, das pulsierende Herz. Wer viel Herzen durchleuchtet, dem fallen immer wieder Herzen auf, die sehr deutlich pulsieren, während in den meisten Fällen der Herzschatten vollkommen ruhig und ohne Änderung seiner Größe still zu stehen scheint. Die Deutung des Cor pulsans, das entschieden die Ausnahme von der Regel bildet, ist, so viel ich weiß, noch von keinem versucht worden, und ich selbst habe noch in meinem Lehrbuch der Herzkrankheiten keine dafür geben können. Und doch liegt sie, was die Mechanik anlangt, auf der Hand.

Ein Herz, dessen Volumen sich bei seiner Tätigkeit nicht ändert, muß sich sofort im gleichen Maße von seinen Venen her füllen, in dem sich seine Ventrikel entleeren. Dann stehen die Herzbasis und die Herzspitze immer still, die Atrioventrikulargrenze geht bei der Ventrikelsystole gegen die Spitze, die Ventirkel entleeren sich, und die Vorhöfe füllen sich im gleichen Maße. Und bei der Ventrikeldiastole rückt die Atrioventrikulargrenze wieder gegen die Herzbasis, das Blut fließt aus den Vorhöfen in die Ventrikel, während wieder die Basis selbst und die Spitze unverrückt an ihrem Platze bleiben.

Voraussetzung ist dabei, daß der Zufluß des Blutes in die Vorhöfe stets gleich rasch geschieht, wie der Ausfluß des Blutes aus den Ventrikeln. Tritt hier eine Störung ein, indem der venöse Zufluß zum Herzen zu langsam, oder auch im Verhältnis dazu die Entleerung der Ventrikel zu schnell geschieht, so muß eine Volumenschwankung des Herzens erfolgen, und wenn sie groß genug ist, wird das bei der Durchleuchtung deutlich und das Herz pulsiert. Die klinische Bedeutung dieses, wie man sieht, ganz durchsichtigen Verhaltens ist noch nicht festgestellt, und ich behalte mir weiteres vor darüber.

Von der gleichen hohen klinischen Bedeutung wie die Bestimmung der Herzgröße ist die Messung des Blutdrucks. Auf die Beurteilung der Herzarbeit und der Arbeitsfähigkeit kommt es klinisch an, die Arbeit wird gemessen durch das Produkt Schlagvolumen $\times$ Druck. Um die Größe der Herzarbeit zu bestimmen, müßte man nachweisen können, ein wie großes Schlagvolumen, eine wie große Masse Blut gegen den gemessenen Druck im Anfangsteil der Aorta ausgeworfen wird, denn in den meisten Fällen kommt es uns vor allem darauf an, die Arbeit des linken Ventrikels kennen zu lernen.

Den Gedanken, die Energie der Pulswelle zu messen, indem man den Puls eine meßbare Arbeit leisten läßt, hat zuerst Sahli[14]) gefaßt und verwirklicht. Im Lauf der Jahre hat er seine Methode und Instrumente vielfach verbessert. Bei seinem neuesten Instrument, dem Syphygmovolumeter wird die Pulsgröße, das Volumen des Pulses gemessen, woraus durch Multiplikation mit dem Druck der Arbeitswert des Pulses berechnet

werden kann. Die Methode ist, ebenso wie mit Sahlis Druckbolometer, eine dynamische oder energetische.

Denselben Zielen, aber auf anderen Wegen, strebt auch das Energometer von Christen[15]) zu. Mit diesem Instrument werden zwei Fragen beantwortet: Wie groß ist das Blutvolumen, das gegen einen gegebenen Manschettendruck arbeitet, und wie groß ist die dabei geleistete Arbeit?

Leider haben beide Instrumente, Sahlis Sphygmobolometer resp. Volumbolometer und Christens Energometer, wie es scheint, noch keine weitere Verbreitung gefunden. Die Zahl der Arbeiten, bei denen sie benützt wurden, ist noch klein, doch jetzt schon nicht ohne Wert. Eine allgemeine größere klinische Bedeutung wird ihnen dann zukommen, wenn erst Normalwerte aus vielen Beobachtungen an Gesunden und Kranken gewonnen sind. Ein eigenes Urteil über ihren Wert steht mir nicht zu, weil mir diese Instrumente nicht zugänglich und unerschwinglich sind.

Bis jetzt, bei der noch seltenen Anwendung der energetischen Methoden, spielt die gewöhnliche Messung des Blutdrucks nach dem alten Verfahren fast allein eine Rolle. Die gebräuchlichste Methode der Blutdruckmessung ist immer noch die nach Riva-Rocci. Man mißt mit ihr, wie man sich ausdrückt, den „systolischen" oder „maximalen" Blutdruck. Dabei wird, wie bekannt, durch Aufblasen einer elastischen Binde, die um den Oberarm gelegt ist, die Arteria brachialis zusammengedrückt, bis an der Radialis der Puls verschwindet oder hier beim Nachlassen des Drucks gerade wieder kommt. Zweck dieses Verfahrens soll es sein, den Seitendruck an der Arterie zu messen, von dem Satz ausgehend, daß in jedem Querschnitt eines durchflossenen Rohres überall der gleiche Druck herrscht. So glaubt man wohl etwas ähnliches getan zu haben, wie wenn man an einer Wasserleitung durch aufgesetzte Piezometer den Seitendruck mißt, und weil man nicht auf blutigem Wege Manometer in die Blutbahn beim Menschen einsenken kann, wie dies am Versuchstier möglich ist, so übt man von außen einen Druck auf das Gefäßrohr aus und sieht zu, bei welcher Höhe er dem Innendruck die Wage hält.

Über die klinische Wichtigkeit dieser Methode herrscht wohl nur eine Stimme, sie wurde bekanntlich ergänzt durch Versuche, auch den diastolischen oder minimalen Blutdruck zu messen, d. h. den Druck, der nach dem Vorübereilen der Pulswelle im Arterienrohr noch herrscht und der also das Gefälle während der Diastole des Herzens aufrecht erhält, das zur Fortbewegung des Blutes in dieser Periode dient. Über den Wert der diastolischen Blutdruckmessung werden wir später noch ein paar Worte sagen, zunächst müssen wir feststellen, daß wir unsere Ansichten über das Wesen der Blutdruckmessung und dementsprechend über die klinische Bedeutung ihrer Ergebnisse von Grund aus ändern müssen.

In der Hydraulik kann die Theorie noch lange nicht allen in der Praxis auftauchenden Fragen nachkommen, und man verfährt bekanntlich mit Vorteil so, daß man zunächst eine Reihe von einschränkenden Bedingungen setzt, die die Sache vereinfachen, um dann später eine Einschränkung nach der andern fallen zu lassen, so daß man der Wirklichkeit sich nähert. Wenn man sich darüber klar werden will, was man mit seiner Blutdruck-

messung am Arm eigentlich wirklich mißt, muß man auch so verfahren und zunächst einschränkende Bedingungen annehmen, die der Wirklichkeit nicht genau entsprechen. Es sind die gleichen Annahmen, von denen man in der Hydraulik immer zunächst auszugehen pflegt.

1. soll der Koeffizient der inneren Reibung gleich Null sein, Schubspannungen sollen in der Flüssigkeit nicht vorkommen können. Das Blut soll als „ideale Flüssigkeit" auch inkompressibel sein. Heißt man μ die Masse, die bei überall gleicher Dichte auf die Raumeinheit kommt, so ist $\mu =$ konst.

2. Alle Vorgänge sollen sich bei der gleichen Temperatur abspielen. Diese Bedingung ist während jeder Blutdruckmessung immer hinreichend genau erfüllt.

3. Sind v_1, v_2, v_3 die rechtwinkeligen Komponenten der Geschwindigkeit v, mit der sich das Blut bewegt, so soll die partielle Differeintalgleichung

$$\frac{\partial v_1}{\partial x} + \frac{\partial v_2}{\partial x} + \frac{\partial v_3}{\partial x} = 0$$

erfüllt sein, d. h. in einem Raume, der im Innern der Flüssigkeit gedacht ist, soll in jeder Zeit auf der einen Seite ebensoviel hinein wie auf der andern wieder herausfließen (die schon mehrfach erwähnte Kontinuitätsbedingung soll erfüllt sein). Von pulsatorischen Schwankungen des Volumens und des Drucks soll abgesehen werden. Nur der jeweils höchste Druck durch die Pulswelle, der „systolische Druck", den man ja nach Riva-Rocci messen will, soll in Frage kommen.

4. Das Linienintegral der Geschwindigkeit $\mathfrak{w}$ längs des durch eine beliebige geschlossene Kurve dargestellten Integrationsweges $\mathfrak{s}$ soll für jeden gewählten Weg = Null sein:

$$\int_0^0 \mathfrak{w}\, d\mathfrak{s} = 0 ,$$

d. h. die Flüssigkeit soll wirbelfrei sein. Es trifft dies in weiten Röhren und in engeren wenigstens an Teilungstellen tatsächlich nie zu.

Der Druck wird in den Arterien durch die Arbeit des Herzens erzeugt und im ganzen auf der gleichen Höhe gehalten. Dieser Druck wird durch die Schwere erhöht oder vermindert, je nachdem die betrachtete Stelle tiefer oder höher im Raum liegt, und zwar ist der Druck an einer um h tieferen Stelle, um γh höher als an der um h höher gelegenen, wenn γ das Gewicht der Volumheit ist. Auch davon wollen wir absehen und dürfen es, wenn wir uns vorstellen, daß der Druck immer im gleichen Höhenunterschied gegenüber dem Herzen gemessen wird. Es ist dies ein hydrostatisches Gesetz, aber — und das ist von der größten Wichtigkeit und wurde bis jetzt von keinem berücksichtigt — in einer strömenden Flüssigkeit kommen wir mit dem hydrostatischen Druck nicht aus.

Hier kommt ein ganz anderer, der hydrodynamische Druck, zur Geltung[16]).

Der Druck, den eine in einem Rohr strömende Flüssigkeit auf die Wand des Rohres ausübt, der Seitendruck, den wir mit unserer Blut-

druckmessung bestimmen wollen, ist allemal geringer als der Druck, den die ruhende Flüssigkeit auf die Wand ausüben würde. Und zwar ist diese Verringerung gleich der kinetischen Energie der bewegten Flüssigkeitsteilchen, also eine Größe, die proportional dem Quadrat der Geschwindigkeit wächst und abnimmt.

Ist der hydrostatische Druck in einem mit Flüssigkeit gefüllten Rohr $= p_0$, so sinkt dieser Druck, wenn sich die Flüssigkeit mit der Geschwindigkeit v bewegt, um die Größe $\delta \frac{v^2}{2}$, worin δ die Masse der Volumeneinheit ist, und der neue, der hydrodynamische; Druck ist also $p = p_0 - \delta \frac{v^2}{2}$.

Solange der Kreislauf erhalten ist, herrscht aber in den Arterien tatsächlich nur der hydrodynamische Druck. Diesen hydrodynamischen Druck finden wir aber bei der unblutigen Messung nicht und können ihn nicht finden. Sowie die Binde am Arm aufgeblasen wird und auf die Weichteile drückt, werden die dünnen Venen, in denen ein nur sehr geringer Druck herrscht, zusammengepreßt und verlegt, lange bevor die Arteria brachialis an die Reihe kommt. So wird der Widerstand für den Blutstrom vermehrt, seine Geschwindigkeit verlangsamt und nach der Gleichung $p = p_0 - \delta \frac{v^2}{2}$ muß p wachsen und wächst so lange, bis $v = 0$ geworden ist und jede Zirkulation im abgeschnürten Arm aufhört, der hydrodynamische Druck p gleich dem hydrostatischen Druck p^0 geworden ist. Wir finden also bei der gewöhnlichen Blutdruckmessung niemals den gesuchten hydrodynamischen Seitendruck, sondern einen wesentlich höheren, der theoretisch dem hydrostatischen gleichkommt, wie er im Leben hier gar nicht oder eben nur unter künstlich gesetzten Bedingungen vorkommt.

Ja, in Wirklichkeit ist der Unterschied noch größer, denn die vorher unterstellte Bedingung 4 ist jetzt sicher erfüllt und war es vorher gewiß nicht völlig. Solange das Blut in Bewegung war, ist es sicher zu keiner Zeit ganz wirbelfrei gewesen, gewiß nicht an Teilungsstellen, z. B. am Abgang der Aa. recurrentes. Das Auftreten von Wirbeln ist immer mit dem Verbrauch kinetischer Energie verbunden und kann für die Fortbewegung von Flüssigkeiten von großer Bedeutung sein. Wenn wir für die Wirbelbewegung die gerichtete Größe w einführen, so hängt sie mit der Geschwindigkeit v nach der Gleichung $w = \operatorname{rot} v$ zusammen und war im bewegten Blut in Wirklichkeit nie $=$ Null, jetzt aber, in der bei der Blutdruckmessung bewirkten Stase wird sie wirklich gleich Null, die ruhende Flüssigkeit, mag sie zäh oder reibungslos sein, ist immer wirbelfrei, und auch kein Bruchteil der beschleunigenden Kraft p wird zur Erzeugung von tangentialen Geschwindigkeiten mehr verbraucht. Noch eines: Während für zähe Flüssigkeiten, und dazu gehört das Blut, in der Bewegung an derselben Stelle der Druck nicht für alle Schnittrichtungen den gleichen Wert zu haben braucht, ist dies für alle Flüssigkeiten in der Ruhe, für die zähen und für die reibungslosen, der Fall.

Was wir also unblutig am Arm messen, ist etwas ganz anderes, als was wir bis jetzt zu messen glaubten, ist nicht der Seitendruck des Blutes in der Bewegung, ist nicht der hydrodynamische Blutdruck und muß einen merklich höheren Wert ergeben. Damit stimmen auch Kontrollversuche mit blutiger Blutdruckmessung, wie sie von Fellner und Rudinger[17]) an Tieren, von Müller und Blauel[18]) am Menschen während einer Amputation ausgeführt wurden. Dabei fand sich der unblutig gemessene Druck wesentlich höher.

Was unblutig gemessen wird, ist vielmehr der hydrostatische Druck am Ort der Kompression, also in der Art. brachialis. Nicht komprimiert sind dabei, auch bei breiter Binde, wenn sie nicht gar zu hoch angelegt wird, die A. collat. rad. sup. und die Circumflexae humeri. Die rücklaufenden Äste der A. profunda brachii und die collat. ulnar. sup. sind dagegen an ihrem Ursprung komprimiert. Nur die A. prof. brachii hat ein etwas stärkeres Kaliber von etwa 3,5 mm, die A. brachialis dagegen eines von 6, die Axillaris von 8. Als eigentliches Ursprungsgefäß in hydraulischem Sinn kann für die Brachialis füglich nur die Subclavia in Betracht kommen, und zwar an der Stelle am innern Rand des M. scalen. ant., wo das Gefäß ziemlich genau im gleichen Querschnitt 2 starke Äste abgibt: die A. vertebralis (5 mm) und vorn den Truncus thyreocervicalis (6 mm). Auf dieser Stelle lastet also der hydrostatische Druck, der in der komprimierten A. brachialis gemessen wird und der in der Subclavia bei der nach Riva-Rocci gemessenen Druckhöhe von der Pulswelle nicht mehr oder gerade noch überwunden werden kann.

Man muß also annehmen, daß mit der unblutigen Druckmessung am Arm zwar nicht der hydrodynamische Druck an dieser Stelle, wohl aber der Seitendruck in der A. subclavia am innern Rand des M. scalen. ant. bei strömendem Blut gemessen wird. Diese Stelle liegt aber von der A. anonyma, resp. dem Aortenbogen gar nicht weit, höchstens 25 mm weit stromabwärts, und da in den Arterien, wie man weiß, der Druck stromabwärts nur sehr langsam fällt, so begeht man keinen großen Fehler, wenn man auch in der Anonyma und Aorta ungefähr den gleichen Druck annimmt wie in der Subclavia.

Nun wäre noch ein Bedenken zu lösen. Es ist aus den Untersuchungen von Jacobsohn schon lange bekannt, daß mit Eröffnung eines Zweigstroms in einem durchflossenen Röhrensystem sofort die Ausflußmenge, also die Geschwindigkeit im Stammrohr wächst, womit der hydrodynamische Druck, wie wir gesehen haben, sinken muß. Umgekehrt muß natürlich bei Verschluß eines Zweiges die Geschwindigkeit im Stammrohr sich vermindern, und hier muß nach der Gleichung $p = p_0 - \frac{\delta v^2}{2}$ der Druck steigen. Schließlich müßte mit Abschnüren eines ganzen Armes der Gesamtblutdruck im Körper steigen und dem Herzen mehr Arbeit erwachsen. Es ist aber durchaus wahrscheinlich, daß auf diesen Eingriff die Mechanik des Kreislaufs (Vasomotoren, N. depressor) in der Weise in Tätigkeit treten, daß die Störung des Kreislaufs baldigst ausgeglichen und eine dauernde Erhöhung des Blutdrucks vermieden wird. Das scheint

auch wirklich zu geschehen. Treibt man beim Druckmessen erst das Quecksilber rasch in die Höhe und merkt sich seinen Stand beim Verschwinden des Pulses, vermindert dann vorsichtig den Druck, bis der Puls wieder kommt, so steht jetzt gewöhnlich das Quecksilber um etwa 5 mm tiefer. Es scheint also wirklich im Verlauf von etwa einer halben Minute, manchmal darüber, der Druck in den großen Gefäßen ein wenig zu sinken, wenn ein ganzer Arm vom Kreislauf ausgeschaltet wird.

Nach den hier vorgetragenen Anschauungen ist es gleichgültig, ob eine breite oder eine schmale Binde zum Druckmessen verwendet wird.

Die geübte Blutdruckmessung am Arm ist also noch mehr geeignet, als ein Maßstab zu gelten für den Druck in den großen Gefäßen, als man bisher annehmen durfte. Die erhaltenen Werte gelten in der Tat sehr annähernd für den Druck, den das Herz nach seiner Anspannungszeit überwindet, und das ist natürlich viel wichtiger, als wenn man nur den Druck in einer Armarterie kennen lernte.

Die normalen Werte des systolischen Blutdrucks, wie man ihn nach Riva-Rocci mißt, sollen bei Erwachsenen im allgemeinen von 115 bis 135 mm Hg schwanken. Ich kann aber versichern, daß sich bei Fliegeruntersuchungen, denen ein ganz ausgesuchtes gutes und gesundes Material prächtiger junger Leute zugrunde lag, auch Werte von 105 und bis zu 145 fanden, ohne daß irgendwelche Bedenken gegen vollkommene Gesundheit aufkamen. Es waren Leute von 18 bis 28 Jahren; im 4. und 5. Jahrzehnt sind Werte von 145 etwas Gewöhnliches, und man braucht das durchaus nicht als krankhaft anzusehen.

Man tut gut, bei der Messung des systolischen Drucks den Stand des Manometers zu vermerken, nicht wann der Puls verschwindet, sondern wann der verschwundene Puls mit Nachlaß des Drucks in der Manschette gerade wiederkommt.

Die Messung nach Riva-Rocci und alle ähnlichen Methoden geben nur den Maximaldruck an, den Druck, den die Systole als höchsten erzeugen kann. Vom Druck nach Vorübereilen der Pulswelle, der das gleichmäßige Fortschreiten des Blutes gegen die Peripherie veranlaßt, erfahren wir durch sie nichts. Und von den verschiedenen Methoden, diesen „diastolischen“ oder „Minimaldruck“ zu bestimmen, von denen kann ich nichts halten. Überall fehlt der Nachweis, daß das, was man mit der oszillatorischen Methode oder der akustischen gemessen hat, wirklich dem Druck entspricht, der nach Vorübereilen der Pulswelle noch im Arterienrohr herrscht. Eine kurze Begründung meiner Ansicht habe ich in meinem Lehrbuch[9]) gegeben.

Als Pulsdruck hat man die Differenz: maximaler Druck — minimaler Druck, als Blutdruckquotient den Quotienten: Pulsdruck dividiert durch Maximaldruck bezeichnet. Wenn man die Bestimmung des minimalen Blutdrucks als in der Luft hängend ablehnen muß, so haben diese Berechnungen und das, was man damit bestimmen will, ebenfalls keinen Wert.

Bis jetzt halte ich lediglich die Messung des systolischen Blutdrucks für wertvoll, allerdings in dem Grad, daß sie womöglich bei keiner ersten Krankenuntersuchung unterbleiben sollte. Ihre klinische Bedeutung geht zunächst nach zwei Richtungen.

Das Blut kehrt zum Herzen zurück unter einem Druck, der nicht viel von Null verschieden ist. Messen wir den Anfangsdruck in den großen Gefäßen — und das tun wir, wenn wir nach Riva-Rocci am Arm messen — so erfahren wir damit, wie groß das Gefälle im großen Kreislauf ist. Damit bestimmen wir zugleich auch den Widerstand, den das Blut beim Durchlaufen des großen Kreislaufs erfährt. Oben herrscht der gemessene Druck, unten der Druck Null, der Unterschied im Stande zweier Piezometer gibt direkt das Maß für den Widerstand, der zwischen beiden überwunden wurde. Das gilt freilich zunächst nur für eine Phase der Herztätigkeit, für die Systole, während wir über die andere Phase bis jetzt noch nichts erfahren können. Aber einmal hat doch das Herz diesen maximalen Druck erzeugt, und er ist verbraucht worden, bis auf Null gesunken, und die potentielle Energie des maximalen Drucks ist es gewesen, die nach Umwandlung in kinetische alle Widerstände in der Blutbahn überwunden hat.

Damit, daß wir die Größe des Widerstandes erfahren haben, wissen wir noch nichts Sicheres über die Beschaffenheit der Gefäßbahn, ihr Kaliber, die Elastizität und Glätte der Wand. Alles das ist von Einfluß auf die Größe der Widerstandes, aber nicht allein. Bei sonst ganz gleicher Beschaffenheit der Gefäße ist der Widerstand auch abhängig von der Geschwindigkeit des Stromes, wächst allgemein mit dem Quadrat der Geschwindigkeit. Ein kräftig arbeitendes Herz, das dem Blut eine größere Beschleunigung verleiht, vermehrt damit auch den Widerstand in der Peripherie. Immer aber ist der systolische Blutdruck auch der Ausdruck für die Kraft, mit der das Herz arbeitet, und für die Größe seiner Arbeit. Wenn dasselbe Schlagvolumen ausgeworfen wird, ist beispielsweise bei einem Druck von 180 mm Hg die Herzarbeit bei jeder Systole ganz gleich groß, mag der hohe Blutdruck Folge von Atherom oder von primärer Verstärkung der Herztätigkeit, etwa durch eine Vergiftung sein. Das eine Mal aber ist der Kreislauf von Haus aus verschlechtert, und das Herz kommt mit Mühe der vergrößerten Aufgabe nach, in anderm Fall ist der hohe Blutdruck Ausdruck einer besonders guten Herztätigkeit, es besteht von vornherein Hyperdiämorrhysis, und der erhöhte Blutdruck ist nur das Zeichen eines starken Gefälles bei an und für sich nicht erhöhtem peripheren Widerstande, woraus sich dann die gute Durchblutung, die Hyperdiämorrhysis als Folge ergibt.

Es ist wie bei einer Gleichung mit 2 Unbekannten. Sie kann nicht gelöst werden, wenn nicht noch eine zweite Gleichung hinzukommt. So kann man aus der Blutdruckmessung allein nicht entscheiden, auf was der Wert des Blutdrucks zu beziehen ist, auf das Verhalten des Herzens oder den Zustand der Gefäßbahn. Auch ein sehr niedriger Blutdruck braucht nicht Ausdruck eines schwachen Herzens zu sein. Es könnte auch die Beschaffenheit der Gefäße den Abfluß des Blutes in dem Grade erleichtern, daß auch bei der besten Tätigkeit des Herzens der systolische Druck gar nicht hoch steigen kann.

Eine Entscheidung kann nur getroffen werden, und sie ist oft möglich, wenn man noch andere Untersuchungsmethoden mit heranzieht, wobei vor allem die Frage entschieden wird, ob überhaupt Adiämor-

rhysis oder eine befriedigende oder selbst gute Durchblutung der Organe angenommen werden muß. Und da ist die Durchblutung der Nieren von der größten Wichtigkeit. Denn für diese haben wir einen sicheren Maßstab in der Menge von Urin, die Tag für Tag ausgeschieden wird. Natürlich ist auch die Diurese noch von mehreren Dingen abhängig, nicht nur ganz allein von der Blutmenge, die in der Zeiteinheit die Nierenkapillaren durchströmt, auch von der Zusammensetzung des Blutes, seinem Wassergehalt, was alles mit berücksichtigt werden muß.

Aber auch schon am Herzen gibt es ein Zeichen dafür, was vorliegt, ob gut arbeitendes Herz, primäre Hyperdiämorrhysis und deswegen hoher Druck, oder primärer hoher peripherer Widerstand und ein Herz, das zwar augenblicklich die gleiche Arbeit leistet wie das andere (es erzeugt und unterhält ja denselben Druck), aber nur notgedrungen, gezwungen durch eine bestehende Adiämorrhysis. Und dieses Zeichen besteht in der Messung der Herzgröße. Mit der Vorsicht, auf die schon hingewiesen wurde, kann man allerdings aus einer Vergrößerung des rHQ den Schluß auf erhöhten peripheren Widerstand ziehen, aus normalen oder selbst niederen Werten bei hohem Blutdruck den Schluß auf primär verstärkte Herzarbeit. Bestimmung der Herzgröße und des Blutdrucks müssen immer Hand in Hand gehen.

Bisher haben wir den Blutdruck nur insoweit betrachtet, als er einen Maßstab für das Gefälle abgibt. Ein höherer Blutdruck treibt das Blut besser fort, erzeugt eine größere Blutgeschwindigkeit, bessere Durchblutung der Gewebe oder kann größere Widerstände überwinden. Das ist soweit auch ganz richtig, gilt aber voll und ganz doch nur für einen gleichmäßig fortfließenden Strom, für einen rhythmisch erfolgenden aber nur mit gewissen Einschränkungen, worauf erst in der jüngsten Zeit aufmerksam gemacht wurde[19]).

Das Herz treibt das Blut nicht einfach weiter, sondern es übt seine beschleunigende Tätigkeit rhythmisch aus. Es kommt als bewegende Kraft nicht nur der Druck in Betracht, sondern auch der S t o ß. Capillaren und Venen werden vom Blut einfach durchströmt, die Arterienwand wird aber auch vom Blut g e s t o ß e n, so entsteht ja der Puls.

Die Zeit, während deren zwei Körper, die aufeinander stoßen, aufeinander wirken, heißt die Stoßzeit. Sie zerfällt in 2 Teile. Während des ersten Teils erfolgt eine Deformierung der gestoßenen Körper, dabei treten in ihrem Innern Kräfte auf, die man Spannung nennt und die sich der Deformierung widersetzen. Zu ihrer Überwindung ist eine gewisse Arbeit notwendig. Sobald zu dieser Leistung die Wucht des stoßenden Körpers verbraucht ist, kommt er zur Ruhe, und dann beginnt der zweite Teil der Stoßzeit. Jetzt leistet die im Innern des gestoßenen Körpers auftretende Kraft, die Spannung, Arbeit, um den Zustand vor dem Stoß wieder herzustellen. Bei einem vollkommen elastischen Körper würde die im zweiten Teil geleistete Arbeit gleich der im ersten Teil verbrauchten sein, in Wirklichkeit ist es, je nach dem G r a d d e r E l a s t i z i t ä t, immer nur ein größerer oder kleinerer Teil davon. Arbeit kann gleich dem Produkt Kraft (p) mal Weg (s) gesetzt werden. Bei einem v o l l k o m m e n u n e l a s t i s c h e n

Körper ist die Arbeit der Spannung, $ps = 0$. Das wird aber der Fall sein, wenn die Kraft für sich oder auch wenn der Weg für sich gleich Null wird. Im ersten Fall heißt man den Körper vollkommen plastisch, im zweiten vollkommen starr. Der Gegensatz von starr ist nachgiebig (so sagt man besser als dehnbar, weil es auch eine Festigkeit und Elastizität gegen Kompression gibt). Im plastischen Körper ist $p = 0$, im starren $s = 0$. Bei einem plastischen Körper sowohl wie bei einem starren ist die Arbeit in der zweiten Stoßzeit gleich Null, in beiden Fällen wird beim Stoß alle Wucht des bewegten Körpers in Wärme umgewandelt. Das sind Grenzfälle, die nie vollkommen verwirklicht sind, nur in höherem oder geringerem Grade nähert sich ihnen die Wirklichkeit. Wie nah sie ihnen kommt, darüber gibt wieder die Messung des Blutdrucks Aufschluß. Der Seitendruck im Gefäß ist im stationären Zustand immer gleich der Gefäßspannung. Messen wir den Blutdruck, so haben wir damit auch die Kraft bestimmt, mit der sich die Gefäßwand einer weiteren Dehnung widersetzt.

Freilich kommen für die Gefäßspannung zwei Dinge in Betracht: Die Kraft, mit der das gedehnte elastische und Bindegewebe der Gefäßwand sich wieder zusammenziehen will, das ist die physikalisch-elastische Kraft, die hier wirkt und die vom Füllungszustand des Gefäßes abhängt, und zweitens die Kraft der ringförmigen Gefäßmuskulatur, die abhängig ist von der Innervation vom Sympathicus und vom Centrum vasomotoricum her. Beide zusammen erst, gedehntes elastisches Gewebe und Kontraktion der Muskulatur, machen die Gefäßspannung aus. So kommt es, daß auch in engen, in blutleeren Arterien noch eine hinreichende Spannung im physikalischen Sinn, aber durch die physiologische Wirkung der Vasomotoren, herbeigeführt werden kann, so daß beim Stoß des Blutes nicht allzuviel von Wucht verloren geht, das enge Gefäß noch hinlänglich gespannt ist, so daß der Stoß keinen plastischen, sondern einen elastischen Körper trifft.

Umgekehrt kann man sich vorstellen, daß die Spannung der Gefäßwand so hoch ist, daß sie dem Stoß des Blutes kaum nachgibt. Dann ist auch der Weg, auf dem die Spannung in der zweiten Stoßzeit wirkt, nicht viel von Null verschieden, die Arbeit unterscheidet sich kaum von Null. Dann verhält sich die Wand nahezu wie ein starrer Körper.

In beiden Fällen, bei zu niederem Blutdruck wie auch bei zu hohem, geht beim Stoß des Blutes auf die Gefäßwand sehr viel Energie der Massenbewegung verloren und wird in Wärme umgesetzt. Damit ist auch die längstbekannte Tatsache erklärt, warum in zwei sonst ganz gleichen Röhren, von denen die eine elastische Wände hat und die andere starre, bei gleichem Gefälle in der Zeiteinheit gleichviel Wasser fließt, solange der Strom gleichmäßig fließt, daß aber das elastische Rohr mehr Wasser liefert, wenn der Strom rhythmisch unterbrochen wird, zum Fließen sich also noch der Stoß hinzugesellt.

Diese Verhältnisse kommen z. B. vor allem beim Atherom in Betracht. Bei der Verkalkung der Arterien ist nicht „ihre Elastizität herabgesetzt“ oder gar „vernichtet“, wie sich aus ihrem Tönen ergibt, vielmehr ihre Nachgiebigkeit. Für die Blutbewegung sind sie starr geworden und für den Teil der Wucht, den sie im zweiten Teil der Stoßzeit wieder zurückgeben

sollten, kommt die Wirkung der elastischen Kraft nicht mehr in Betracht. Ähnlich muß es theoretisch werden, wenn die elastischen Wände einer ganz normalen, gesunden Arterie sehr starr sind, also bei sehr hoher Spannung. Da kann wenigstens annähernd mit Abnahme der Nachgiebigkeit der gleiche Zustand herbeigeführt werden wie bei einem von Haus aus starren Rohr. Was also für den Kreislauf im allgemeinen günstig ist, höhere Spannung, kann ungünstig werden, wenn dabei ein gewisses Maß überschritten wird. Dann müßte man versuchen, diese übermäßige Spannung zu beseitigen, um den Kreislauf zu verbessern.

Es wäre natürlich sehr wichtig, wenn man die Grenze angeben könnte, an der sich Gut und Schlimm für die Zirkulation scheiden, weil man bei zu niederer Spannung die entgegengesetzten Mittel anwenden muß wie bei der zu hohen. In vielen Fällen wird schon die klinische Allgemeinuntersuchung einen Entscheid treffen lassen mit der Beantwortung der Frage, ob die Zirkulation überhaupt gestört ist, ob örtliche oder allgemeine Erscheinungen vorliegen, die auf eine solche Störung hinweisen. Ist dabei der Blutdruck und damit die Spannung niedrig, so muß ein Steigern, ist er hoch, so muß wahrscheinlich ein Herabsetzen angestrebt werden. Oft aber liegen die Sachen nicht so einfach. Es gibt Fälle genug, wo periphere Widerstände den Blutdruck in die Höhe treiben, die Blutzirkulation aber in hohem, ja in gefährlichem Grade gestört ist, weil der Blutdruck immer noch *nicht hoch genug* ist, um die Widerstände in wünschenswerter, in notwendiger Weise zu überwinden, und wo unser ganzes Bestreben darauf gerichtet sein muß, den schon über die Norm gesteigerten Blutdruck *noch weiter* in die Höhe zu treiben. Da wäre ein Zeichen höchst wertvoll, das uns angibt, von wo an eine Zunahme der Spannung eine weitere Besserung der Zirkulation nicht mehr herbeiführen, sie im Gegenteil nur noch verschlechtern kann. Einen solchen Hinweis geben aber die akustischen Erscheinungen an den Gefäßen. Hier kommt in Betracht, was ich seinerzeit über den Metallklang und Klirrtöne gesagt habe[20]). Das Wesentliche bei diesen Schallarten ist das Auftreten hoher Obertöne, die ich auf diskontinuierliche Schwingungen zurückgeführt habe. Diskontinuierlich aber werden Schwingungen angestoßener elastischer Körper bei kurzer Stoßzeit und die Dauer der Stoßzeit nimmt mit zunehmender Spannung ab. So kann ich behaupten, daß klirrende Töne am Gefäßapparat ein Alarmsignal sind, den Blutdruck herabzusetzen, ihn ja nicht weiter zu steigern, denn damit würde für die Zurückgewinnung von Wucht an der Gefäßwand bei jedem Stoß nichts mehr gewonnen werden. Im Gegenteil, die hochgespannte Arterienwand ist zu unnachgiebig, zu starr geworden; man muß versuchen, ihre Spannung herabzusetzen.

Aus diesen kurzen Darlegungen geht wohl die hohe klinische Bedeutung der Bestimmung von Herzgröße und Blutdruck, woran niemand zweifelt, deutlich hervor. Noch viel wichtiger als jede einzelne für sich sind sie, wenn man immer, wo es nur angeht, alle beide bestimmt. Nur dann kann man sich ein zutreffendes Bild von der Herzarbeit und dem Zustand der Zirkulation machen.

II. Die Lymphocytose, ihre experimentelle Begründung und biologisch-klinische Bedeutung.

Von

S. Bergel-Berlin-Wilmersdorf.

Mit 36 Abbildungen.

Inhalt.

II. Biologisch-klinischer Teil.

Literatur.

1. Bier, Hyperämie als Heilmittel. Leipzig 1906.

1a. Bergel, Berliner klin. Wochenschr. 1918. Nr. 35.

2. — Münchner med. Wochenschr. 1909. Nr. 2, 1910. Nr. 32. Deutsch. Congr. f. inn. Med. Wiesbaden 1913. Münchner med. Wochenschr. 1916. Nr. 31.

2a. Arneth, Deutsche med. Wochenschr. 1920. Nr. 5; Arnold, Münchner med. Wochenschr. 1906. Nr. 13; Baumgarten, Zentralbl. f. allg. Path. **1.** 1890; Deußing, Jahrb. f. Kinderheilk. **89.** 1919. Heft 4; Ehrlich, Lazarus und Naegeli, Anämie in Notbnagels Handb. 2. Aufl. 1909; Gullaud, Brit. Med. Journ. 1904. Nr. 2286; Helly, Zieglers Beitr. **37.** 1904; Herxheimer, Ergebn. d. allg. Path. **11**; Verhandl d. Gesellsch. deutsch. Naturf. u. Ärzte 1913; Houston, Brit. Med. Journ. 1904. Nr. 2280; Joannovics, Naturf. u. Ärztevers. 1909; Marchand, Proz. d. Wundheil. 1901; Deutsche Path. Gesellsch. 1913; v. Marschalko, Arch. f. Derm. u. Syph. **80** und Zentralbl. f. allg. Path. **10.** 1899; Maximow, Fol. Haemat. **8.** 1909; Nägeli, Blutkr. Leipzig 1912; Schaffer, Jena 1910.

3. Münchner med. Wochenschr. 1909. Nr. 2.

3a. Fiessinger und Marie, Compt. rend. de la Soc. biol. **67.** 1909. 177; Journ. de Physiol. et Path. génér. **67.** 107 u. 177.

4. Münchner med. Wochenschr. 1919. Nr. 33.

5. Resch, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **118.** Heft 2.

6. Münchner med. Wochenschr. 1912. Nr. 12; Deutsch. Arch. f. klin. Med. **106.** 1912; Berliner klin. Wochenschr. 1919. Nr. 39; Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. **21.** 1920.

6a. Brückner, Gräfes Arch. **100.** Heft 3 bis 4; Lippmann und Plesch, Deutsche med. Wochenschr. 1913. Nr. 29; Lippmann und Brückner, Deutsch. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1914; Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. **19.** 1917. Heft 2; Patella, Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 32.

7. Heidenhain, Herrmanns Handb. d. Physiol. (Phys. d. Absonderungsvorgänge) Leipzig 1883. **5.**

8. Lily Huie, Quaterl. Journ. of. microsc. science 39.

9. Greenwood, Journ. of. Physiol. 1896. 20.

10. Hodge, Journ. of Morph. 1892. 7; Lugaro, Lo Speriment. giorn. med. 1895. Ann. 44; Mann, Journ. of Anat. and Physiol. 1894.

11. Heidenhain, Herrmanns Handb. d. Physiol. Leipzig 1883. **5**; Partsch, Inaug. Dissert. Breslau 1880.

12. Pröscher, Virch. Arch. **179.** Heft 1; Wolff und v. Torday, Berliner klin. Wochenschr. 1904. Nr. 49.

13. Almkvist, Virch. Arch. **61.** 1902; Askanazy, Zentralbl. f. path. Anat. **16.** 1905; Brückner, Zeitschr. f. Augenheilk. **38.** Heft 3 bis 4; Hammerschlag, Frankf. Zeitschr. f. Path. 28. Heft 1; Helly, Zieglers Beitr. **37**; Wiener klin. Wochenschr. 1902. Nr. 38; Hirschfeld, Berliner klin. Wochenschr. 1901. Nr. 40; Jolly, Compt. rend. de soc. biol. Paris 1898; F. Marchand, Verhandl. d. Deutschen path. Gesellsch. 1913; Maximow, Fol. haem. 8. 129; Orth, Deutsche med. Wochenschr. 1906; Pappenheim, Fol. haem. **3.** 1906; Ranvier, Arch. d'Anat. microsc. 1897. T. 1; Schridde, Deutsche Path. Gesellsch. 1906, Münchner med. Wochenschr. 1905. Nr. 26 u. 39, 1906. Nr. 4; Zieglers Zentralbl. 1905, Entzündungslehre 1910, Münchner med. Wochenschr. 1909. Nr. 39; Schwarz, Gesellsch. f. inn. Med. u. Kinderheilk. Wien 1904, Wiener klin. Wochenschr. 1904. Nr. 44, Virch. Arch. **179**; Wlassow und Sepp, Virch. Arch. **176.** 1904; A. Wolff, Berliner klin. Wochenschr. 1901, 1904, 1906, Zeitschr. f. klin. Med. **45.** 1902 u. **52.** 1904; K. Ziegler, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **99.**
14. Bergel, Zeitschr. f. Immun.-Forsch. **14.** 1912. Heft 3, **17.** 1913. Heft 2, **27.** 1918. Heft 6.
15. Bang und Forßmann, Hofmeisters Beitr.' **8.** 1906; Gottlieb und Lefmann, Med. Klin. 1907. Nr. 15.
16. Neuberg und Rosenberg, Berliner klin. Wochenschr. 1907, Neuberg und Reicher, Münchner med. Wochenschr. 1907. Nr. 35, Biochem. Zeitschr. **4.** 1907.
17. Albrecht und Hedinger, Zieglers Zentralbl. 1904; Köppe, Pflügers Arch. **107** u. Fol. haem. **2.** 1905; Schilling, Münchner med. Wochenschr. 1911. Nr. 9.
18. Achard, Foix und Salin, Compt. rend. Soc. biol. 1912. T. 73, Presse méd. 1913. Nr. 14; Banti, Sperimentale **67.** 1913. Nr. 4; Gilbert, Chabrol und Benard, Compt. rend. Soc. biol. **73.** Nr. 35 u. 37; Metschnikoff, Immun. bei Infektionskrankh. Jena 1902; Morgenroth und Korschun, cit. n. Hirschfeld, Fortschr. a. d. Geb. d. Blutkr. Deutsch. Klin. 1909; Pribram, Wiener klin. Wochenschr. 1913. Nr. 40; Shibayama, Zentralbl. f. Bakteriol. **30.** 1901. Abt. 1; Tarassewitsch, Ann. Pasteur **16.** 1902. Nr. 2; Toti, Speriment. **67.** 1913. Nr. 4; Weil, Ann. et Bull. Soc. Bruxelles 1912.
18a. Dudgeon, Lancet 1905. Nr. 4242; Erb, Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 21; Froin, Paris 1910; Jobling and Bull, Journ. of exper. med. 1912. S. 483 u. **17.** 1913; Krasny, Fol. haem. Oct. 1913; Meyer-Betz und Port, Zeitschr. f. ges. exper. Med. **3.** 1914. Heft 4 bis 6; Ostrowsky, Russky Wratsch 1910. Nr. 7.
18b. Chvostek, Münchner med. Wochenschr. 1918. S. 199; U. Friedemann, Deutsche med. Wochenschr. Nr. 15; Wohlgemuth, Biochem. Zeitschr. **39.** S. 302.
19. Gengou, Ann. Pasteur 1899. T. 13 u. 1901. T. 15; Tarassewitsch, Ann. Pasteur 1902. T. 16; Metschnikoff, Immun. b. Infektionskrankh. Jena 1902; Schneider, Arch. f. Hyg. **70.** 1909.
20. Frank und Rosenthal, Münchner med. Wochenschr. 1913. Nr. **26** u. 29; Ohta, Kohshi, Biochem. Zeitschr. **46.** 1912. Heft 3 bis 4.
21. Babkin, d. äußere Sekretion d. Verdauungsdrüsen, Berlin 1914; Pawlow, in Nagels Handb. d. Physiol. Braunschweig **2.** 1907; Wohlgemuth, Berliner klin. Wochenschr. 1907. Nr. 47 u. Biochem. Zeitschr. **39.** 1912.
22. Zeitschr. f. Tuberkulose **22.** 1914. Heft 4; **23.** 1915. Heft 4 u. Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose **38.**
23. v. Behring, Berliner klin. Wochenschr. 1904. Nr. 4 u. Tuberkulosis **6.** 1907; Bittrolf und Momose, Deutsche med. Wochenschr. 1912. Nr. 1; Boas und Ditlevsen, Hospitalstid. 1910. Nr. 46; Chiari, Wiener klin. Wochenschr. 1911. Nr. 15; Constantini, Gaz. degli osped. 1913. Nr. 3;

Collmann Inaug.-Diss. Würzburg 1916; Geipel, Münchner med. Wochenschr. 1910. S. 1199; Hatano, Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose **16**. Heft 1; Ingwersen, Zentralbl. f. inn. Med. 1918. Nr. 13; Ishiwara, Zentralbl. f. Bakteriol. **68**. Heft 1; Knoll, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **109**. Heft 1 bis 2; Krüger, Münchner med. Wochenschr. 1910. Nr. 22; Krylow, Zeitschr. f. Hyg. **70**. Heft 1; Lebedewa und Shashina, Nowojew Med. 1913. Nr. 10; Matson, Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose **24**. 1912. Heft 2; Much, Ebenda **8**. Heft 1 u. 4; Liebermeister, Deutsche med. Wochenschr. 1909. Nr. 28; Rosenblat, Zentralbl. f. Bakteriol. **58**; Rosenthal, Münchner med. Wochenschr. 1918. Nr. 46; Weiß, Ebenda 1909. Nr. 9; Wehrli, Wiener med. Wochenschr. 1910. Nr. 24; Wirths, Münchner med. Wochenschr. 1908. Nr. 32; Wolff, Paul, Ebenda 1909. Nr. 45.

24. Achalme, Compt. rend. Soc. biol. 1899. S. 568; Bartel, Wiener klin. Wochenschr. 1905. Nr. 34 u. 1913. Nr. 13, Probl. d. Tuberkulose 1909; Bartel und Neumann, Ebenda 1905. Nr. 41; Zentralbl. f. Bakteriol. **40**. Heft 4 und 5; Bartel, Neumann und Hartl, Ebenda **48**. Heft 5; Bartel, Neumann und Leimser, Ebenda **56**. Heft 5; Bayle, Rev. de Méd. Juni 1911; Bürgers, Deutsche med. Wochenschr. 1911. S. 1421; Fontes, Zentralbl. f. Bakteriol. **50**. Heft 1; Gullaud, Brit. Med. Journ. 1904. Nr. 2280; Haentjes, Weekbl. f. Geneesk. 1906. Nr. 13; Harrower, Lancet, 1913. 22. Febr.; Livierato, Riforma med. 1909. Nr. 11 u. Gaz. degli osped. 1910. Nr. 85; Manfredi und Frisco, Münchner med. Wochenschr. 1904; Manonkhin, Compt. rend. Soc. biol. **1913**. T. 74; Marfan, Weill-Hallé et Lemaire, Journ. d. Physiol. et d. Path. génér. **15**. 1913. Nr. 4; Metalnikoff, Zeitschr. f. Immun. **22**. 1914. Heft 3; Zentralbl. f. Bakteriol. **41**. 1916. Heft 3; Neumann und Wittgenstein, Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose **12**. Heft 2 u. **18**; Perez, Ann. d'Igiene sperim. **7**. Fasc. 3. **8**. Fasc. 1 et Policlin. Soz. Chir. **19**. 1913; Schröder, Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose **12**. 1909. Heft 2; Schröder, Kaufmann und Kögel, Ebenda **23**. 1912. Heft 1; v. Stockum, Wiener klin. Wochenschr. 1912. Nr. 49; Titze, Tag. d. fr. Verein. f. Mikrobiol. 1912.

25. Borisjak, Sieber und Metalnikoff, Zeitschr. f. Immun. **12**. Heft 1.

26. Kraus und Hofer, Deutsche med. Wochenschr. 1912. Nr. 26 u. Wiener klin. Wochenschr. 1912. Nr. 29; Bail, Wiener klin. Wochenschr. 1905. Nr. 9; Borrel, Ann. Pasteur 1893 u. 1894; Broden, Arch. de méd. exp. 1899; Bürgers, Verf. f. wiss. Heilk. Königsberg 27 Febr. 1911; Constantini, Ann. del. Istit. Maragliano **7**. 1913 u. Gaz. degli osped. et clin. Jan. 1913; Dembinski, Ann. Pasteur **13**; Fiessinger und Marie, Compt. rend. Soc. biol. Juli 1909 u. Journ. de Phys. et Path. 1910; Löwenstein, Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 43 u. Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt.-Krankh. **55**. 1907. Heft 3; Maffi, Zentralbl. f. Bakteriol. **69**. S. 355 u. 555; Manwaring und Bronfenbrenner, Proc. soc. exp. 10. Heft 2 u. 3 u. Journ. exper. med. 1913. Nr. 6; Markl, Zentralbl. f. Bakteriol. **38**. S. 69; Metalnikoff, Ebenda **41**. Heft 3, Zeitschr. f. Immunforsch. **22**. 1914. Heft 3; Metschnikoff, Virchows Arch. **113**; Münch, Zeitschr. f. Tuberkulose **16**. Heft 5; Neporoshny, Zentralbl. f. Bakteriol. ref. **39**. 1906. S. 264; Orth, Deutsche med. Wochenschr. 1906. Nr. 3; Stuber und Rütten, Münchner med. Wochenschr. 1913. Nr. 29.

27. Altstädt, Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose 1913, Supplementband, S. 231; Arloing, Acad. de méd. 22. 27. I. Bull. med. 22. 9.; Aronsohn, Berliner klin. Wochenschr. 1898, Nr. 22, ibid. 1910. Nr. 35 u. **44**; Arch. f. Kinderheilk. **30**. 1902. 23; Aßmann, Münchner med. Wochenschr. 1909. Nr. 13; Auclair und Paris, Arch. méd. expér. **19**. 1907. 129 und ebendort **20**. 1908. 737; v. Behring, Berliner klin. Wochenschr. 1899. Nr. 25 und Tuberkulosis **6**. 1907. 429; Bendix, Deutsche med. Wochenschr.

1901. Nr. 18; Berka, Zentralbl. f. Bakteriol. **51.** Heft 4; von Betegh, Ebenda **47.** 1908. Heft 5, **49.** 1909. Heft 2 u. **52.** 1909. Heft 4; Bulloch und Macleod, Journ. of Hyg. **4.** 1904. Nr. 1; Cantacuzène, Ann. Pasteur 1905. S. 699; Chiesi Gaz. degli osped. 1904. Nr. 97; Deycke, Münchner med. Wochenschr. 1910. S. 633, Deutsche med. Wochenschr. 1907. S. 89; Deycke und Reschad, Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 14 u. 15 u. 1907. Nr. 3; Ehrlich, Ebenda 1882. S. 269 u. 1883. S. 159 und Charité Ann. 1886. Jahrg. 11. S. 123; Eisenberg, Berliner klin. Wochenschr. 1910. Nr. 8; Fontes, Zentralbl. f. Bakteriol. **30.** 1900. S. 670; Frei, Ebenda. **61.** Heft 4 bis 5; Geipel, Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose **17.** 1910. Heft 1. S. 51 und Münchner med. Wochenschr. 1909. S. 1154; Gram, Fortschritte d. Med. 1884. S. 185; Hammerschlag, Zentralbl. f. inn. Med. 1891. Nr. 1; Hatano, Berliner klin. Wochenschr. 1909. Nr. 37 u. Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose **16.** 1910. S. 55; Helbing, Deutsche med. Wochenschr. 1900. Nr. 23; V. Hofmann, Wiener klin. Wochenschr. 1894. S. 712; Jessen und L. Rabinowisch, Zentralbl. f. Bakteriol. **54.** 1910. S. 454; Kirchenstein, Ebenda. **66.** 1912. S. 144 und Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose **29.** 1914. S. 155 u. **31.** Heft 1. S. 33; Klebs, Zentralbl. f. Bakteriol. **20.** 1896. S. 488; Klein, Ebenda. **12.** 1892. S. 905 und **28.** 1900. S. 113; Knoll, Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose **15.** 1910. S. 211 und **17.** 1910. S. 65 und Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1911. Nr. 2; Koch, Deutsche med. Wochenschr. 1891. S. 1189 und 1897. Nr. 14; Kossel, in Kolle-Wassermann, Handb. d. path. Mikroorg. **5.** 1913; Kronberger, Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose **16.** 1910. Heft 2 und Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1911. Nr. 10; Krylow, Zeitschr. f. Hyg. **70.** 1912; Kürthi, Wiener klin. Wochenschr. 1907. Nr. 49; Landolt, Zeitschr. f. ärztl. Fortb. 1911. Nr. 19; Lichtenhahn, Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1910. Nr. 33; Liebermeister, Deutsche med. Wochenschr. 1909. Nr. 28; London und Rivkind, Zeitschr. f. physiol. Chem. **56.** 1908. Heft 6; Marmorek, 13. Intern. med. Kongr. 1900, Zeitschr. f. Tuberkulose **1.** 1900. S. 444; Mertelli, Berliner klin. Wochenschr. 1915. Nr. 22; Michaelides, Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose **8.** 1907. S. 79; Much, Ebenda. **8.** 1907. Heft 1, 3 u. 4 und **11.** Heft 1 und Berliner klin. Wochenschr. 1908. Nr. 14, Derm. Studien **21.** 1911 (Festschrift Unna), Ergebn. d. wissensch. Med. 1911. Heft 6 und Münchner med. Wochenschr. 1911. S. 597; Much und Leschke, Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose **20**; Neelsen, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1883. S. 600; Nishimura, Arch. f. Hyg. **21.** S. 61; Polugorodnik, Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose **18.** 1910. S. 169; Ritchie, Journ. of path. and bact. **10.** 1905. 334; Rodes, Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose **27.** 1913. S. 77; Ruppel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26.** 1898; Schulz, Deutsche med. Wochenschr. 1909. S. 1569; de Schweinitz und Dorset, Zentralbl. f. Bakteriol. **22.** 1897. S. 209 und **23.** 1898. S. 993; Sciallero, ref. ebenda **36.** 1905. S. 565; Spengler, Deutsche med. Wochenschr. 1895. S. 244, Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt.-Krankh. **49.** 1905. S. 541 und Deutsche med. Wochenschr. 1907. S. 337; Zeitschr. f. Hyg. **51.** 1905. S. 335 und **42.** 1903. S. 90; Unna, Zentralbl. f. Bakteriol. **3.** 1888. S. 97 und ref. ebenda. **21.** 1897. S. 938; Uhlenhuth und Xylander, Arbeiten a. d. Kais. Gesundh.-Amte **32.** 1909; Wehrli und Knoll, Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose **14.** 1909. S. 135; Weiner, Münchner med. Wochenschr. 1914. Nr. 34; von Weeismeyr, Zeitschr. f. klin. Med. **62.** 1907; Weiß, Münchner med. Wochenschr. 1909. Nr. 9 und Berliner klin. Wochenschr. 1909. Nr. 9 u. 40; Weyl, Deutsche med. Wochenschr. 1891. S. 256; Wirths, Münchner med. Wochenschr. 1908. S. 1687; Ziehl, Deutsche med. Wochenschr. 1882. S. 451 und 1883. S. 62 u. 247.

28. Aronsohn, l. c.; Bürger, Biochem. Zeitschr. **78.** 1916. A. 3, 4; Deycke, l. c.; Koch, l. c.

29. Aronsohn, l. c.; Ehrlich, Marmorek, l. c.
30. Sahli, Tuberkulinbehandlg. Basel 1913; Wassermann und Bruck, Deutsche med. Wochenschr. 1906. Nr. 12; Wolff-Eisner, Berliner klin. Wochenschr. 1910. Nr. 36, Handb. d. Serumtherap. München 1910.
31. Kleinschmidt, Berliner klin. Wochenschr. 1910. Nr. 2.
32. Bischoff, Inaug.-Diss. Berlin 1891; Botkin, Deutsche med. Wochenschr. 1892; Grawitz, Ebenda. 1893. Nr. 51, Zeitschr. f. klin. Med. **21**; Grawitz und Botkin, Klin. Path. d. Blutes 1906; Reichmann, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **126**. Heft 5--6; Eduard Schulz, Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose **21**. Heft 1; Stanculeano und Mihail, ref. Deutsche med. Wochenschr. 1909. S. 1891; Wolff-Eisner, Berliner klin. Wochenschr. 1904 u. 1906.
33. Calmette, Deutsche med. Wochenschr. 1908. Nr. 40; Dietschy, Münchner med. Wochenschr. 1908. Nr. 24; Schenk-Seiffert, Ebenda. 1907. Nr. 46.
34. Hoke, Wiener klin. Wochenschr. 1917. Nr. 22.
35. Tschistowitsch, Zieglers Beitr. **42**. 1907. Heft 1.
36. Sahli, Tuberkulinbehandlg. Basel 1913.
37. Heiberg, Zentralbl. f. allg. Path. **30**. 1919. Heft 5.
38. Baumgarten, Ebenda. **30**. 1919. Heft 2.
39. Joest, Virchows Arch. **208**. Heft 3; Joest und Emshoff, Ebenda. **210**. Heft 2.
40. Lüdke, Münchner med. Wochenschr. 1908. Nr. 16; Wichmann, Berliner klin. Wochenschr. 1917. Nr. 23; Wassermann-Bruck, Deutsche med. Wochenschr. 1906. Nr. 12; Arloing und Courmont, Compt. rend. Soc. biol. **66**. S. 918; Caffarena und Corradi, Ann. dell' istit. Maragliano **6**. Heft 3; Karwacki, Presse méd. 1913. Nr. 24; Livierato et Crossonini, Gaz. degli osped. 1911. Nr. 4.
41. Preti, Münchner med. Wochenschr. 1914. Nr. 5; Störck, Wiener klin. Wochenschr. 1909. Nr. 23.
42. Mazzuoli, Gaz. degli osped. 1911. Nr. 80.
43. Siehe unter 23.
44. Heile, Zeitschr. f. klin. Med. **55**.
45. Müller und Jochmann, Münchner med. Wochenschr. 1906. Nr. 29.
46. Deycke, Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 3; Shiota, Mitt. Grenzgeb. **19**. 1909. Heft 4; Hoffmann, Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 26.
47. André et Léger, ref. Folia haemat. IX. S. 151; Cabral de Lime, Ebenda. **8**. S. 629; Favre, Maurice et Savy, Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol. 1913. S. 25. Nr. 2; Stein, Wiener klin. Wochenschr. 1912. Nr. 42.
48. Arning und Lewandowsky, Deutsche med. Wochenschr. 1909. Nr. 28.
49. Deycke, Ebenda. 1907. Nr. 3; Münchner med. Wochenschr. 1911. Nr. 43; Much, Ebenda. 1909. Nr. 36.
50. Becker, Deutsche med. Wochenschr. 1900. Nr. 36; Bieganski, Arch. f. Derm. u. Syph. **24**. 1892. S. 43; Bose, Soc. biol. 1903; Ehrmann, Handb. d. Geschlechtskrankh. **2**; Engwer, Berliner klin. Wochenschr. 1907. Nr. 45; Fischer und Chen Pan Nien, Ebenda. 1919. Nr. 38; Grawitz, Klin. Path. d. Blutes 3. Aufl. Leipzig 1906; Hauck, Arch. f. Derm. u. Syph. **78**. 1906; Hoffmann, Münchner med. Wochenschr. 1911. Nr. 13; Kraus, Intern. med. Kongr. Budapest 1909; Landsteiner, Exp. Syph. Handb. d. Geschlechtskrankh. **2**; Loeper, Arch. de parasit. 1903; Mathis, J. D. Bordeaux 1901; Merzbacher, Zentralbl. f. Nervenheilk. u. Psych. 1906. Nr. 29; Nägeli, Blutkrankh. Leipzig 1912; Rille, Wiener klin. Wochenschr. 1893; Sabrazès und Mathis, Soc. biol. 1902; Schridde, Deutsche Path. Ges. 1905; Sorrentino, cit. n. Winkler, Lubarsch-Ostertag 1912; Stahl, Deutsche med. Wochenschr. 1906. S. 623; Uhlenhuth, Mulzer und Koch, Ebenda. 1912. Nr. 23; Verrotti, cit. n. Winkler, Lubarsch-Ostertag 1912; Versé, Münchner med. Wochenschr. 1913. Nr. 44; Virchow, Die krankh. Geschwülste **2**.

50a. Handb. d. Geschlechtskrankh. von Ehrmann u. Finger. 1912. 2.
51. Citron und Reicher, Berliner klin. Wochenschr. 1908. Nr. 30; Eckstein, Zeitschr. f. Immun. **18**. Heft 2.
52. Andernach, Arch. f. Psych. 1910; Frenkel-Heiden, Neurol. Zentralbl. 1911. Nr. 22; Hauptmann, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. **51**; Hochhaus, ref. Münchner med. Wochenschr. 1911. S. 2776; Kretschmer, Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 46; Lange, Berliner klin. Wochenschr. 1912. Nr. 19; Lazarus, ref. Deutsche med. Wochenschr. 1911. S. 186; Meyer, Berliner klin. Wochenschr. 1904. Nr. 5; Nonne, Verhandl. d. Gesellsch. deutsch. Naturf. u. Ärzte 1913; Schlesinger, Deutsche med. Wochenschr. 1904. Nr. 28; Schreiber, Deutsch. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1911; Siemerling, Berliner klin. Wochenschr. 1904. Nr. 21; Wolff, Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 16.
53. Lorenz, Berliner klin. Wochenschr. 1920. S. 24; Szabo, Zeitschr. ges. Neurol. **17**. 1913. Heft 2/3.
54. Porges und Meier, Berliner klin. Wochenschr. 1908. Nr. 15; Wassermann und Plaut, Deutsche med. Wochenschr. 1906. Nr. 44.
55. Babes, Zeitschr. f. Immun. **7**. Heft 5/6; Müller und Süß, Wiener klin. Wochenschr. 1911. Nr. 16; Georg Meyer, Vers. deutsch. Naturf. u. Ärzte 1910; Steffenhagen, Berliner klin. Wochenschr. 1910. Nr. 29.
56. Akerberg, usw., Lepra, Bibliotheca internat. **9**. Januar 1910; Baermann. Münchner med. Wochenschr. 1910. Nr. 41; Bruck und Geßner, Berliner klin. Wochenschr. 1909. Nr. 13; Eitner, Wiener klin. Wochenschr. 1908. S. 729; Frugoni und Pisani, Berliner klin. Wochenschr. 1909. Nr. 33; Lewin, Russk. Wratsch. 1911. Nr. 33; Montesanto und Sotiriades, Presse méd. 1910. Nr. 70; Norkuriew, Russk. Wratsch. 1910. Nr. 27; Rostocki, ref. Deutsche med. Wochenschr. 1909. S. 997; Serra, il Policlin. **17**. 1910; Wassermann, ref. Deutsche med. Wochenschr. 1910. S. 1981; Wechselmann und Meyer, Deutsche med. Wochenschr. 1908. Nr. 31.
57. Thomsen und Bjarnhjedinsson, Hospitalstid. 1910. Nr. 33, ref. Deutsche med. Wochenschr. 1910. S. 1822.
58. Babes, Leprakonferenz Bergen 1909; Nicolle, Arch. de l'Inst. Pasteur d. Tunis 1907. Nr. 4; Sordelli und Fischer, Wiener klin. Wochenschr. 1917. Nr. 40.
59. Calmette, Deutsche med. Wochenschr. 1908. Nr. 40; Köhler, Münchner med. Wochenschr. 1910. Nr. 35.
60. Siehe unter 48.
61. Siehe unter 32.
62. Bertarelli, Zentralbl. f. Bakteriol. **41**. 1906. Heft 3.
63. Altmann, ref. Münchner med. Wochenschr. 1911. S. 1424; Herxheimer und Altmann, Deutsche med. Wochenschr. 1911. Nr. 10.
64. Hoffmann, ref. Münchner med. Wochenschr. 1910. S. 2665; Rost, Ebenda. 1911. Nr. 21; Werner, Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 39.
65. Porges und Meyer, Berliner klin. Wochenschr. 1908. Nr. 15.
66. Pappenheim, 2. Jahresversammlung d. Gesellsch. deutsch. Nervenärzte 1908, Münchner med. Wochenschr. 1910. Nr. 4, Zeitschr. f. Nervenheilk. **36**; Jacobsthal, Münchner med. Wochenschr. 1910. Nr. 19; Kronfeld, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. **1**.
67. Nathan, Zeitschr. f. Immun. **27**. Heft 3.
68. Silberstein, Biochem. Zeitschr. **88**. 1918. Heft 1/2.
69. Münchner med. Wochenschr. 1912. Nr. 20.
70. Dohi, Arbeiten a. d. Kais. Gesundh.-Amte **37**. 1911. S. 514.
71. von Bergmann, ref. Münchner med. Wochenschr. 1918. S. 520 u. a.
72. Landouzy, ref. Deutsche med. Wochenschr. 1898. 128.
73. Hecht, Arch. f. Derm. u. Syph. **108**. 1912. S. 387.

74. Delbanco, Deutsche med. Wochenschr. 1919. Nr. 6; Neißer, Ebenda; Paris, ref. Münchner med. Wochenschr. 1911. S. 547; Poutrier, Ebenda. 1911. S. 547; Uhlenhuth und Mulzer, Zentralbl. f. Bakteriol. **64.** S. 165.
75. Bab, Münchner med. Wochenschr. 1907. Nr. 46; Bartel und Stein, Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 20.
76. Benda, ref. Deutsche med. Wochenschr. 1911. S. 713 und Münchner med. Wochenschr. 1911. S. 77.
77. Craig und Nichols, Journ. of Amer. Med. Assoc. 1911. Nr. 6.
78. von Eisler.
79. Boas und Petersen, Hospitalstid. 1911. Nr. 16; Ernst Fränkel, ref. Münchner med. Wochenschr. 1913. S. 1913; Reicher, Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 13; Wolfsohn, Ebenda. 1910. Nr. 11.
80. Sarbo und Kiß, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. **40.** Heft 5/6.
81. Peritz, Berliner klin. Wochenschr. 1908. Nr. 2.
82. Citron, Diskuss. z. Vortr. Peritz ref. Deutsche med. Wochenschr. 1910. S. 483.
83. Siehe unter 56.
84. Böhm, ref. Deutsche med. Wochenschr. 1909. Nr. 17; Ferrari und Gioseffi, Ebenda. 1911. S. 1909; de Haan, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **17.** 1913; Much und Eichelberg, cit. n. Kraus-Levaditi, Handb. d. Immun. **2.** S. 114; Schoo, Tijdschr. v. Geneesk. 1910. Nr. 5; Seyfarth, Berliner klin. Wochenschr. 1918. Nr. 39; Tamburini, ref. Deutsche med. Wochenschr. 1910. S. 1981; Valerio, Riforma med. 1911. Nr. 5.
85. Korschun und Leibfreid, Deutsche med. Wochenschr. 1909. Nr. 27.
86. Schilling und von Hoeßlin, Ebenda. 1908. Nr. 33 u. a.
87. Williamson, Lancet 1909. Nr. 4467.
88. Hayn und Schmitt, Münchner med. Wochenschr. 1910. Nr. 49.
89. Holzmann, Ebenda. 1909. Nr. 14.
90. Hauck, Ebenda. 1910. Nr. 1; Hoffmann, ref. Deutsche med. Wochenschr. 1911. S. 2402; Reichardt, Münchner med. Wochenschr. 1909. Nr. 41; Sachs, Arch. f. Derm. u. Syph. **123.** 1916. Heft 5; Schönfeld, Ebenda. **126.** Heft 2; Zumbusch, Wiener klin. Wochenschr. 1910. Nr. 15.
91. Raubitschek, Lubarsch-Ostertag 1915.
92. Bianchi und Agarzi, cit. bei Raubitschek; Devoto cit. Ebenda; Grigorescu und Galasescu, ref. Zentralbl. f. inn. Med. 1904. S. 388; Hillmann, Amer. Journ. of Med. Sc. **145.** 1913. Nr. 4; Nice, Mc. Lester und Torrauce, Journ. of Amer. Med. Assoc. 25. März 1911; Sambon, Journ. Trop. Med. and Hyg. **13.** 1910. Nr. 18/21; Vidom und Gatti, cit. bei Raubitschek; S. Wassermann, Wiener klin. Wochenschr. 1918. Nr. 6.
93. Bass, Journ. of Amer. Med. Assoc. 1909.
94. von Wassermann und Lange, Berliner klin. Wochenschr. 1914. Nr. 11.
95. Krämer, Münchner med. Wochenschr. 1918. Nr. 41.
96. M. Pappenheim, Gesellsch. deutsch. Nervenärzte Heidelberg 1908; Münchner med. Wochenschr. 1910. Nr. 44.
97. Dohi und Tanako, Deutsche med. Wochenschr. 1911. Nr. 48.
98. Böhnke, Berliner klin. Wochenschr. 1912. Nr. 25; Hecht, Münchner med. Wochenschr. 1910. Nr. 49; Tryb, Časop. lék. česk. 1911. Nr. 12.
99. Alt, Münchner med. Wochenschr. 1910. Nr. 11; Heden, Derm. Zeitschr. 1913. Heft 16/17; Hueter, ref. Münchner med. Wochenschr. 1911. S. 759; Levy-Bing, Ebenda. 1912. S. 845; Martius, Ebenda. 1910. Nr. 51; Pawlow, Russ. Zeitschr. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **21.** April 1911; Postojew, ref. Münchner med. Wochenschr. 1912. S. 2529; Schwär, Arch. f. Derm. **40.** 1908; Münchner med. Wochenschr. 1912. Nr. 9; Tschumakow, Diss. Petersburg 1912; Yakimoff, Ann. Pasteur 1911. Nr. 5; Zelenew, ref. Münchner med. Wochenschr. 1911. S. 271.

100. Rohrbach, Münchner med. Wochenschr. 1912. Nr. 18.
101. Loeper, cit. bei Naegeli, Blutkr. 1912. Leipzig.
102. Reichmann und Röper, ref. Münchner med. Wochenschr. 1913. S. 2204.
103. Bauer und Murschhauer, Berliner klin. Wochenschr. 1912. Nr. **46**; Bodmer, Münchner med. Wochenschr. 1913. Nr. 32; Boruttau, Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. **18**. Heft 2; Engwer, Berliner klin. Wochenschr. 1917. Nr. 45; Hotz, Mitt. a. d. Grenzgeb. **24**. 1912. Heft 4/5; Hotz, Münchner med. Wochenschr. 1907. Nr. 37; Jungengel, ref. ebenda 1912. S. 1977; Kapsenberg, Berliner klin. Wochenschr. 1912. Nr. 19; Klose, Arch. f. klin. Chir. **59**. Heft 3 und **95**. Heft 3; Kocher, ebenda **87**: Liénaux et Huguen, Acad. royale de méd. de Belge 1912. 27. April: Rothschild, Deutsche med. Wochenschr. 1913. Nr. 9 und 25; von Salis und Vogel, Mitt. a. d. Grenzgeb. **17**. 1914; von Salis und Vogel, ebenda **27**. Heft 2; Sorel, Ann. Pasteur 1909. Nr. 7; Staehelin, Med. Klin. 1912. Nr. 8; Strauß, Münchner med. Wochenschr. 1912. Nr. 50; Weil, Zeitschr. f. Chemother. **1**. 1913; Weiß, Ges. f. inn. Med. u. Kinderkrankh. Wien. 5. Juni 1913; Wüstmann, Zeitschr. f. Ohrenheilk. **66**. Heft 1/2.
104. Gasis, Therap. d. Gegenw., 1907; Port und Brunow, Zeitschr. f. exper. Path. u. Pharm. **76**. Heft 3/4; Waldstein, Berliner klin. Wochenschr. 1895. Nr. 26.
105. C. Stern, Med. Klin. 1907. Nr. 32.
106. Neufeld, Zeitschr. f. Immun. **26**. 1917. Nr. 4; C. Lange, l. c.
108. Ghoreyeb, Journ. of Amer. Med. Assoc. 1910, 7. Mai; Wegrad, ref. Münchner med. Wochenschr. 1911, S. 279.
109. Traube, Deutsche med. Wochenschr. 1911. Nr. 5.
110. Belák, Biochem. Zeitschr. **90**. 1918. Heft 1/2.
111. Berliner klin. Wochenschr. 1920. Nr. 15 und Virchows Arch. 1920.
112. Küttner, Berliner klin. Wochenschr. 1913. Nr. 1.
113. Berliner klin. Wochenschr. 1919. Nr. 39.
114. Beneke, Münchner med. Wochenschr. 1910. Nr. 4; Bernstein, ref. ebenda. 1912. Nr. 41; Flexner und Lewis, ebenda 1910 Nr. 2 und Journ. of Amer. Med. Assoc. 1910, 2. April; Flexner und Clark, Ebenda. 1911, 25. Februar: Forbes, Lancet 1911, 11. November; Hoff, Wiener klin. Rundschau 1913, Heft 18/19; Krause, ref. Münchner med. Wochenschr. 1910. S. 47; Levy, Klin. Jahrb. **25**. 1911, Heft 2; Marchand, ref. Münchner med. Wochenschr. 1910. S. 1971; Meyer, Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. **5**. Heft 3; E. Müller, Monatsschr. f. Kinderheilk. **11**. 1912; Eduard Müller, Internat. Ges. f. Pädiatrie, Paris 1912; Neustäter, Deutsche med. Wochenschr. 1912. Nr. 15; Römer und Josef, Münchner med. Wochenschr. 1910. Nr. 10 u. 20; Römer, Deutsche med. Wochenschr. 1911. Nr. 26; Schultze, ref. Münchner med. Wochenschr. 1910. S. 46; Spielmeyer, Deutsche med. Wochenschr. 1909, Nr. 51; Walter, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. **45**. 1912. Heft 2; Zappert, Internat. Ges. f. Pädiatrie, Paris 1912.
115. Aschenheim, Zeitschr. f. Kinderheilk. **9**. 1913. Heft 2 und Naturf. Kongr. Wien 1913; Baer und Engelsmann, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **112**. Heft 1/2; Gassul, Strahlentherap. **9**. 1919. Heft 1; Rietschel, ref. Münchner med. Wochenschr. 1914. Nr. 1200; Traugott, ebenda. 1920. Nr. 12; Weill, Zeitschr. f. Tuberkul. **30**. Heft 1.
116. Beatson, Lancet. 10. Juni 1911; Dominici, Deutsche Zeitschr. f. Chirurg. **112**. Heft 1/3; Da Fano, Zeitschr. f. Immun. **5**. 1910. Heft 1; Haga, Berliner klin. Wochenschr. 1912. Nr. 8; Kraus, Diskuss. ref. ebenda. 1918. S. 701; Layman, Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. **15**. 1914. Heft 3; Maresch, Münchner med. Wochenschr. 1913. Nr. 4.
117. Bayon, M. B. Schmidt, Wacker und Schmincke, Münchner med. Wochenschr. 1911. Nr. 30/31.

118. Beumelburg, Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose. **28**. Heft 3; Fränkel und Mach, Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt.-Krankh. **67**. 1910 und Münchner med. Wochenschr. 1910 u. 1911; Herxheimer, Beitr. z. Klinik d. Infektionskrankh. **2**. Heft 2; Löffelmann, Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose. **24**. 1912. Heft 3; Weinberg, Zeitschr. f. klin. Med. **85**. Heft 1/2; K. Ziegler im Handb. d. Tuberkulose. **5**. 1915 (Liter.).

118a. Mc. Conkey, Med. Rec. N.Y. 1910. Nr. 8; Czerny (Jensen), ref. Münchner med. Wochenschr. 1913. S. 734.

119. Beatty, cit. n. Naegeli; Bramwell, Brit. Med. Journ. 1902; Dock, Americ. Journ. 1893; Hiekens, Brit. Med. Journ. 1903; Höring, Inaug.-Diss. Tübingen 1891; von Jaksch, ref. Münchner med. Wochenschr. 1912. Nr. 49; Körner-Lubarsch, Zeitschr. f. Ohrenheilk. **32**. 1898; Krokiewicz, Wiener klin. therap. Wochenschr. 1904. Nr. 49 und 1905. Nr. 3; Naegeli, Blutkr. Leipzig 1912; Risel, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **71**; Stevens, Glasgow Med. Journ. 1903; Türk, Wiener klin. Wochenschr. 1902 und 1903; Weinberger, ebenda. 1903 und Zeitschr. f. Heilk. 1907; Wetter, Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. **8**. Heft 3.

120. Bezanzon et Labbé, Lehrbuch, cit. n. Naegeli; Braun, Wiener klin. Wochenschr. 1896; Herxheimer, ref. Münchner med. Wochenschr. 1912. Nr. 46; Sailor und Taylor, Internat. med. Mag. **6**, S. 404; Silhol, Rev. de chirurg. 1901 u. 1903; Tuffier und Milian, Assoc. franc. de Chir. 1901, Soc. anat. 1902.

121. Blumenthal, Ergebn. d. Physiol. **10**. S. 405; Citron und Reicher, Berliner klin. Wochenschr. 1908. Nr. 30.

122. Schenk, Wiener med. Wochenschr. 1909. Nr. 38.

123. Förster, Lancet. 24. Juni 1911; E. Fränkel, Münchner med. Wochenschr. 1919. Nr. 37.

124. Caan, Münchner med. Wochenschr. 1910. Nr. 19; Czerny, ref. ebenda. 1911. S. 543; Lassen, Hospitalstid. 1912. Nr. 49; Tremboir, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **101**. Heft 1 u. 2.

125. von Dungern, Münchner med. Wochenschr. 1912. Nr. 2 u. 52.

126. Ascoli und Jzar, Münchner med. Wochenschr. 1910. Nr. 2; Jzar, Ebenda. 1911. Nr. 25; Wiener klin. Wochenschr. 1912. Nr. 33 u. Nr. 49; Köhler und Luger, ref. Deutsche med. Wochenschr. 1912. S. 2342; Wolfsohn, Arch. f. klin. Chir. **102**. Heft 1.

126a. Bayer, Prager med. Wochenschr. 1910. Nr. 1; Da Fano, l. c.; Konjetzny, Münchner med. Wochenschr. 1918. Nr. 11; Ribbert, Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 10; Sticker, Münchner med. Wochenschr. 1909. Nr. 50; Theilhaber, Entstehung und Behandlung der Karzinome. 1914.

127. Apolant, Münchner med. Wochenschr. 1913. Nr. 30. S. 1675; Braunstein, Berliner klin. Wochenschr. 1911. Nr. 45; Fichera, Konfer. f. Krebsforsch. Brüssel 1913; Neudörfer, Wiener klin. Wochenschr. 1918. Nr. 29; Oser und Pribram, Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. **12**. Heft 2.

128. Schwarz, Berliner klin. Wochenschr. 1913. Nr. 9; Werner, Münchner med. Wochenschr. 1910. Nr. 37.

129. Aschoff in Krehl-Marchands Handbuch d. allgem. Path. **1**. 1908; Aschoff, Krönig und Gauß, Münchner med. Wochenschr. 1913. Nr. 7 u. 8; Caan, Ebenda. 1913. Nr. 1; Heineke, Ebenda. 1903. Nr. 48, 1904. Nr. 18, 1913. Nr. 48; Mills, Lancet, 13. August 1910; Noorden und Falta, Med. Klin. 1911. Nr. 39; Pappenheim und Plesch, Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. **12**. Heft 1; Rosenow, Berliner klin. Wochenschr. 1917. Nr. 24; Schweitzer, Münchner med. Wochenschr. 1916. Nr. 10 u. 16; K. Ziegler, Zentr. f. med. Elektr. 1907.

130. J. Loeb, Berliner klin. Wochenschr. 1909 u. Wesen der formativen Reizung. Berlin 1910; Reinke, Arch. f. Entwicklungsmech. **23** u. **26**.

131. Szeszi, ref. Deutsche med. Wochenschr. 1912. S. 1437.

133. Siehe bei Naegeli, Blutkrankh. Leipzig 1912.
134. Heß und Seyderhelm, Münchner med. Wochenschr. 1916. Nr. 26.
135. Fulpius, Semaine méd. 1911. Nr. 26.
136. R. Blumenthal, Rech. exp. sur la genèse des cell. sang. Bruxelles 1904: Ciaccio und Pizzini, Arch. méd. exp. 17. 1905; Erdeli, Zeitschr. f. Biol. 46, 2; Grawitz, Klin. Path. d. Blut. 3. Aufl.; Pappenheim, Klin. Blutuntersuch. Berlin 1911; Rosenthal und Grüneberg, cit. n. Grawitz, Klin. Path. d. Blutes. 1906; da Napoli, Gaz. internat. di med. 1906, ref. Fol. Haemat. 7,1. 1909; Pirone, Lo Sperimentale. 3. 1907. ref. Fol. Haemat. 7,1. 1909.
137. Baer und Engelmann, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 112. Heft 1/2; Bürker, Münchner med. Wochenschr. 1913. Nr. 44; Ruppauer, Schweizer med. Wochenschr. 1920. Nr. 6; Turban, Kongr. f. inn. Med. 1913; Wanner, Schweizer Corresp.-Bl. 1913. Nr. 30.
138 u. 139 siehe unter 115.
140. Ziegler, Zentralbl. f. path. Anat. 18. Heft 8.
141. B. Fischer, Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. 8. 1912. Heft 4; Stahr, Wiener klin. Wochenschr. 1906. Nr. 9.
142. Siehe unter 129.
143. Carozzi, Zentralbl. f. Gewerbehyg. 1913. Heft 7; Gudzent und Halberstädter, Deutsche med. Wochenschr. 1914. Nr. 13; von Jagic, Schwarz und Siebenrock, Berliner klin. Wochenschr. 1911. Nr. 27; Shermisse. Semaine méd, 1912. Nr. 5.
143a. Biedl, Wien 1913; Borchardt, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 106 und Münchner med. Wochenschr. 1919. Nr. 31; Dziembowski, Berliner klin. Wochenschr. 1917. Nr. 1; Eppinger, Falta und Rudinger, nach Biedl, 1918; Grimm, Jahrb. f. Kinderheilk. 89. Heft 6; Hatiegan, Wiener klin. Wochenschr. 1917. Nr. 49; Heimann, Zeitschr. f. Geburtsh. 73. Heft 2; Imschanitzky, Inaug.-Diss. Berlin 1911; Oehme, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 122. Heft 2/3; Schwenker und Schlecht, Zeitschr. f. klin. Med. 76; Weicksel, Münchner med. Wochenschr. 1917. Nr. 9.
144. Hart, Virchows Arch. 207. Heft 1; 210. Heft 2 und 220. 1915. Heft 2: Heimann, Münchner med. Wochenschr. 1913. Nr. 51; Klose und Vogt, Beitr. z. klin. Chirurg. 69. Heft 1; Seiler, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 24. 1912. Heft 4 u. 5; Weidenreich, Münchner med. Wochenschr. 1912. Nr. 48; Wiesel, Lubarsch-Ostertag, 15. Heft 2.
145. Aschhoff, ref. Münchner med. Wochenschr. 1912. S. 2540; Ascoli und Legnani, Ebenda. 1912. Nr. 10; Ciaccio, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 78. 1915. Heft 5/6; Nagago, ref. Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 21.
146. Bertelli, Falta und Schweeger, Zeitschr. f. klin. Med. 71.
147. Esser, Niederrhein. Ges. f. Natur- u. Heilk. Bonn 1917, ref. Deutsche med. Wochenschr. 1917. S. 13; W. Kauffmann, Münchner med. Wochenschr. 1914. Nr. 42.
148. Siehe unter 99.
149. Siehe unter 103.
150. Caro, Berliner klin. Wochenschr. 1908. Nr. 39; Falta usw., Zeitschr. f. klin. Med. 72. Heft 1/2; Kostlivy, Mitt. a. d. Grenzgeb. 21. Heft 4; Turin, Deutsche Zeitschr. f. Chirurg. 107. Heft 4/6.
151. — Berliner klin. Wochenschr. 1912. Nr. 40; Hecker, Münchner med. Wochenschr. 1909. Nr. 28 u. 35; Lorand, Wiener klin. Wochenschr. 1910. Nr. 14 u. 15.
152. Grawitz, Klin. Path. d. Blutes. 1905; Howe and Hawk, Zentralbl. f. ges. inn. Med. 1912; Keuthe, Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 15.
153. Alwens, Münchner med. Wochenschr. 1919. Nr. 38; Bokelmann u. Nassan, Berliner klin. Wochenschr. 1918. Nr. 15; Ferber, Dissert. Gießen. 1919; Goldstein, Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung. 1916. Nr. 22; Groll, Münchner med. Wochenschr. 1919. Nr. 30; Gudzent, Deutsche med. Wochenschr.

1917. Nr. 3; Haase und Wohlrabe, Deutsche med. Wochenschr. 1918. Nr. 50; Hirschfeld, Berliner klin. Wochenschr. 1919. Nr. 9; Huhle, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **105.** Heft 5/6; Klieneberger, Münchner med. Wochenschr. 1917. Nr. 23; Korbsch, Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 12; Koch, Ebenda. 1918. Nr. 30; Korach, Berliner klin. Wochenschr. 1919. Nr. 10; Kraus und Citron, Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 28; Krehl, Deutsch. Kongr. f. inn. Med. Warschau 1916; Lämpe und Saupe, Münchner med. Wochenschr. 1919. Nr. 14; E. Meyer, Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 41; Moewes, Berliner klin. Wochenschr. 1917. Nr. 16; Scheminsky, Münchner med. Wochenschr. 1918. Nr. 42; Stiefler, Med. Klin. 1916; Voelckel, Berliner klin. Wochenschr. 1918. Nr. 15.

154. Eppinger, Berlin 1917; Hatjegan, Wiener klin. Wochenschr. 1919. Nr. 31; Hülse, Münchner med. Wochenschr. 1917. Nr. 28 und Wiener klin. Wochenschr. 1918. Nr. 1; Jansen, Münchner med. Wochenschr. 1918. Nr. 34; Knack, Zentralbl. f. inn. Med. 1916. Nr. 43; v. Knack und Neumann, Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 29; E. Lewy, Münchner med. Wochenschr. 1919. Nr. 35; Maaße und Zondek, Berliner klin. Wochenschr. 1917. Nr. 16 u. 36; Oberndorfer, Münchner med. Wochenschr. 1918. Nr. 43; Rumpel, Ebenda. 1915. Nr. 30 u. Berliner klin. Wochenschr. 1916. Nr. 18; Sittmann und Siegert, Münchner med. Wochenschr. 1916. Nr. 31; Strauß, Med. Klin. 1915. Nr. 31.

155. Labor, Wiener klin. Wochenschr. 1916. Nr. 34; Leitner, Ebenda. 1917. Nr. 31; Wassermann, Münchner med. Wochenschr. 1918. Nr. 34.

156. di Gaspero, Arch. f. Psych. u. Nervenheilk. **59.** 1918. Heft 2/3; Merzbacher, Neurol. Zentralbl. 1904. Nr. 12; Niewenhuysen, ref. Münchner med. Wochenschr. 1911. S. 2234; Riebes, Allgem. Zeitschr. f. Psych. **70.** 1913. Heft 2/6; Rohde, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1909.

157. Fränkel und Hochstetter, Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 36; Hochstetter, Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. **40.** 1910. Heft 4.

158. Axenfeld und Rupprecht, Monatsbl. f. Augenheilk. **45.** Axenfeld, Vers. d. Pathol. Ges. 1907; Elschnig, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. **61.** 1918, November; Franke, ref. Berliner klin. Wochenschr. 1920. S. 42; Sattler, ref. Ebenda. 1917. S. 46; Schridde, Zeitschr. f. Augenheilk. **14.** 1906; Steiger und Strebel, Zentralbl. f. inn. Med. 1913. Nr. 42/43; Siegrist und Kostmann, Deutsche Zeitschr. f. Chirurg. **116.**

159. Franke, Arch. f. Ophthalm. **85.** Heft 2; Giese und Brückner, Gräfes Arch. **98.** 1919, Heft 3/4; Gradle, ref. Münchner med. Wochenschr. 1913. S. 900; Wessely, ref. Ebenda. 1917. S. 1621.

160. Siehe unter 50.

161. Siehe unter 47.

162. Archangelski, Mediz. Obosr. **87.** 1910. Nr. 2; Becker, Med. Klin. 1909. Nr. 37; de Berardinis, Virchows Arch. **201.** Heft 2; Blumenfeld, Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. **20.** 1919. Heft 1; Decastello, Wiener med. Zeitschr. 1914. S. 669; Delcourt, Journ. de Bruxelles. 1910. Nr. 24; Dieulafoi, Semaine méd. 1901. Nr. 48; Dunger, ref. Deutsche med. Wochenschr. 1909. S. 997; Ernst, Naturhist. med. Verein in Heidelberg. 16. Juni 1908; B. Fischer, Frankfurter Zeitschr. f. Path. **37.** H. 4; Oscar Fischer, Münchner med. Wochenschr. 1910. Nr. 20; von Gebsattel, Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose. **43.** Heft 1; Hecht, Arch. f. Derm. u. Syph. **125.** 1919. Heft 3; Hohn, Berliner klin. Wochenschr. 1911. Nr. 18; Horder, Brit. med. Assoc. Liverpool. 26. Juli 1912; Königer, Zeitschr. f. Tuberkul. **18.** Heft 5 u. Münchner med. Wochenschr. 1909. Nr. 12; Paul Krause, Deutsche med. Wochenschr. 1912. Nr. 41; Litten, ref. Ebenda. 1901. Vereinsbeil. S. 193; Maciesca-Jelenska, Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose. **8.** Heft 1; Mandelbaum, Münchner med. Wochenschr. 1913. Nr. 22; Marzuoli, Gazz. d. osped. 1911. Nr. 80; Michalik, Derm. Wochenschr. **69.** 1919. Nr. 27; Orth, Deutsche med. Wochenschr. 1906 Nr. 3; Pastine,

Riform. méd. 1912. Nr. 31; Reichmann, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **126**. Heft 5/6; Sawyer, ref. Deutsche med. Wochenschr. 1908. S. 299; Schenitzky, Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. **19**. 1907. Heft 2; Steffen Deutsch. Arch. f. klin. Med. **98**. 1910; Tschaschin, Fol. Haematol. 1913. September; Weill, Zeitschr. f. Tuberkul. **29**. 1918; Weinberger, Münchner med. Wochenschr. 1916. Nr. 25; A. Wolff, Frankfurter Zeitschr. f. Path. **6**. Heft 2; Wolff-Eisner, Zeitschr. f. klin. Med. **42**. Heft 5/6; Berliner klin. Wochenschr. 1901. Nr. 34 u. 45, 1902. Nr. 6; Deutsche Ärzteztg. 1901. Nr. 18; Deutsche med. Wochenschr. 1902. Nr. 41; Handb. d. [Serumtherap. 1910.

163. Siehe unter 32.
164. Becker, Med. Klin. 1901; Ebenda. 1909. Nr. 37; Fouconnet, Arch. f. klin. Med. **82**. 1905.
165. Ziegler, Allgem. Path. 1905; Lubarsch, in Aschoff, Pathol. Anat. 1919; Sata, Zentralbl. f. Path. Anat. 1900. S. 97.
166. Wright and Strong, New York and Philad. Med. Journ. **93**. 1911; Sternberg, Verhandl. d. Deutschen path. Gesellsch. 1913.
167. Allgeyer, Hallopeau, Danlos, Orton und Locke, Pasini, Lenoble, cit. nach Winkler in Lubarsch-Ostertag. 1912; Paltauf in Handb. d. Hautkrankh. v. Mracek.
168. Albrecht, ref. Deutsche med. Wochenschr. 1910. S. 2074; Dirks, Arch. f. Gynäk. **97**; Rosenbaum, Inaug.-Diss. Berlin 1915.
169. Evangelista, ref. Münchner med. Wochenschr. 1913. S. 1849; Lauener, Zeitschr. d. Kinderheilk. **83**. Heft 4; Pontoppidan, Derm. Zeitschr. 1917. Juni; Zadek, Berliner klin. Wochenschr. 1917. Nr. 2.
170. Kaufmann, Mitt. a. d. Grenzgeb. **27**; J. Kaufmann, Med. Klin. 1915. Nr. 20. S. 574; Schlesinger, Arch. f. Kinderheilk. 1903.
171. Berger, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **96**, Reichs-Med. Anzeig. 1910. Nr. 8/9; Bloch und Hirschfeld, Berliner klin. Wochenschr. 1901. Nr. 40; Ellermann, Deutsche med. Wochenschr. 1912. Nr. 18; Faust und Talquist; Gaisböck, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **110**. Heft 5/6; Gioseffi, Münchner med. Wochenschr. 1910. Nr. 40; Huhle, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **113**. Heft 5/6; Jessen und Unverricht, Münchner med. Wochenschr. 1916. Nr. 51; Leede, Ebenda. 1911. Nr. 22; Leitner, Wiener klin. Wochenschr. 1916. Nr. 44; Lüdke und Fejes, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **109**. Heft 5/6; Minkowski, Kongr. f. inn. Med. 1899; Ostrowski (Russ. Wratsch. 1910. Nr. 7), ref. Münchner med. Wochenschr. 1910 S. 1707; Seher, Inaug.-Diss. Zürich 1907; Schläpfer, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **100**. Heft 5/6; Strauß und Hohnstein, Blutzusammensetz. b. d. versch. Aäm. Berlin 1901; Strauß, Charité. Annal. 1890. **26**; Weinberg, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **126**. Heft 5/6; Zadek, Berliner klin. Wochenschr. 1917. Nr. 53; Ziegler, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **99**. 1910. Heft 5/6.
172. Lymphatische Leukämie, akut und chron. Literatur Naegeli, Blutkr. 1912, Leipzig.
173. Arndt, ref. Münchner med. Wochenschr. 1909. S. 257; Heinrich, Arch. f. Derm. u. Syph. **108**; Nobl, ref. Münchner med. Wochenschr. 1916. S. 980; Paltauf, Mraceks Handb. d. Hautkr. Holder 1907; Pinkus, Arch. f. Derm. u. Syph. **50**.
174. Elterich, Journ. of Americ. Assoc. 24. Sept. 1910; Lepehne, Deutsche med. Wochenschr. 1919. Nr. 19; Loewenstein, ref. Münchner med. Wochenschr. 1911. S. 660; Naegeli, Blutkr. 1912; Polland, Derm. Zeitschr. Juni 1917; Wulff, Petersburger med. Zeitschr. 1912. Nr. 24.
175. Siehe unter 119.
176. Siehe unter 120.
177. Guggenheimer, Zeitschr. f. phys. u. diät. Therap. 1918. Nr. 7/8; von Jaksch, ref. Münchner med. Wochenschr. 1913. S. 1523; Steiger, Berliner klin. Wochenschr. 1913. Nr. 46; K. Ziegler, Handb. d. Tuberkulose. Leipzig 1915 (Literatur), **5**. S. 156.

178. Willi Schmidt, Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 12; Steiger, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **121**. 1917. Heft 4/6; Sutherland und Burghard, Lancet, 24. Sept. 1910; Tillmanns, ref. Deutsche med. Wochenschr. 1912. S. 583; Umber, Münchner med. Wochenschr. 1912. Nr. 27; Wagner, ref. Deutsche med. Wochenschr. 1910. S. 530.
179. Banti, Wiener klin. Therap. Wochenschr. 1912. Nr. 1; Bayer, Mitt. a. d. Grenzgeb. **21**. 1910. Heft 2; Bertraud, Fol. Haematol. **6**; Blauel, Münchner med. Wochenschr. 1907; Huber, ref. Ebenda. 1913. S. 2434; Küttner, Chir. Kongr. 1907; Mosse, ref. Münchner med. Wochenschr. 1913. S. 1626; Myers, Journ. americ. med. Assoc. 1909; Oelhafen, ref. Münchner med. Wochenschr. 1916. S. 574; Paulicek, Fol. Haematol. **9**; Port, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **78**. Heft 4; Stähelin, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **76**; Steiger, Ebenda. **121**. Heft 4/6; Strauß, Charité Ann. **28**. 1896; Wieschke, Inaug.-Diss. Greifswald 1911.
180. Donath und Landsteiner, Zeitschr. f. klin. Med. **58**. 1906; Zentralbl. f. Bakteriol. **45**. Heft 3; Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 45; Münchner med. Wochenschr. 1904; Fejes und Kenzler, Zeitschr. f. klin. Med. **71**. Heft 3/6; Guli, Ebenda. **80**. Heft 3/4; Krokiewicz, Wiener klin. Wochenschr. 1911. Nr. 14; Meyer und Emmerich, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **96**; Vers. Deutsch. Naturf. u. Ärzte. 1908; Tixier und Troisier, Gaz. d. Hôpit. Nr. 143; Torday, Pest med. Chir. Presse. 1913. Nr. 22; Umber, Deutsch. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden **1911**; Zeller, Berliner klin. Wochenschr. 1918. Nr. 51.
182. Borchard, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **106**. Heft 1/2; Ceelen, ref. Münchner med. Wochenschr. 1918. S. 905; Hedinger, Frankfurter Zeitschr. **3**. 1901; Mohr, Berliner klin. Wochenschr. 1918. Nr. 22; Pfaundler, Deutsch. Kongr. f. inn. Med. 1911; Schridde, Münchner med. Wochenschr. 1912. Nr. 48; v. Werdt, Berliner klin. Wochenschr. 1910. Nr. 52; Wiesel, Zeitschr. f. Heilk. **24**. 1903, Virchows Arch. **176**. 1904.
183. Pfaundler, Deutsch. Kongr. f. inn. Med. 1911.
184. Askanazy, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **65**. 1898; Bühler, Münchner med. Wochenschr. 1910. Nr. 19; Max Callum, John Hopk. Hosp. Bull. **16**. 1905. Nr. 173; Capelle und Beyer, Beitr. klin. Chir. **72**. 1911; Caro, Berliner klin. Wochenschr. 1908. Nr. 39; Coenen, Ebenda. 1911. Nr. 51; Erich, Beitr. z. klin. Chir. **28**. 1900. Heft 1; Farner, Virchows Arch. **143**. 1896; Gordon und Jagic, Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 46; Hildebrand, Arch. f. klin. Chir. **111**. Heft 1; Käppis, Mitt. a. d. Grenzgeb. **21**. 1910. Heft 5; Karcher, ref. Deutsche med. Wochenschr. 1912. S. 48; Th. Kocher, Arch. f. klin. Chir. **87**. Heft 1; A. Kocher, Virchows Arch. **208**. 1912, und Mitt. a. d. Grenzgeb. **29**. Heft 2; Kottmann, Zeitschr. f. klin. Med. **71**. 1910; Lampé, Deutsche med. Wochenschr. 1912. Nr. 24; Lier, Beitr. z. klin. Chir. **69**. Heft 2; Michailow, Wratsch 1909, Nr. 40 u. **41**; Pettavel, Deutsche Zeitschr. f. Chir. **116**. 1912; Mitt. a. d. Grenzgeb. **27**. 1914; Roth, Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 6; Schlesinger, Therap. d. Gegenw. 1912. Nr. 11; Simmonds, Deutsche med. Wochenschr. 1911. Nr. 27 u. 49; Sudeck, Münchner med. Wochenschr. 1911. Nr. 16; Turin, Inaug.-Diss. Bern 1910; von Werdt, Berliner klin. Wochenschr. 1910. Nr. 52; Frankfurter Zeitschr. **8**. 1911. Heft 4.
184a. Bence und Engel, Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 25; Esser, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **89**. 1907; Fonio, Mitt. a. d. Grenzgeb. **24**. 1911. Heft 1; Kind, Ebenda. **30**. 1918. Heft 3; Leichtenstern, Deutsche med. Wochenschr. 1893; Mendel, Ebenda. 1893.
185. Caro, Berliner klin. Wochenschr. 1912. Nr. 32 u. 40; Mohr, Kongr. f. inn. Med. 1914.
186. Bittorf, Literatur über Addisonsche Krankheit, Jena 1908; Dubois, Berliner klin. Wochenschr. 1919. Nr. 50; Engelsmann, Fol. Haematol. **19**. 1915; Grote, Münchner med. Wochenschr. 1916. Nr. 46; Maranon, Rev.

espagn. de Derm. y sifil. **15.** 1913. Nr. 174; Neumann, Münchner med. Wochenschr. 1916. Nr. 14; Schuster, ref. Ebenda. 1918. S. 826.

187. Caro, Lorand, Mohr, l. c.

188. Mac Callum, Brit. med. Journ. 1904. Nr. 2280; Krehl, Kongr. f inn. Med.; Naegeli, Deutsch. Arch. f. inn. Med. **67.** 1900; Walko, Wiener klin. Wochenschr. 1916. Nr. 11.

189. von Hoeßlin, Münchner med. Wochenschr. 1917. Nr. 39; Jckert, Beitr. z. Klinik d. Infektionskrankh. **4.** Heft 2; Labor, Wiener klin. Wochenschr. 1916. Nr. 44; Arthur Mayer, ref. Münchner med. Wochenschr. 1917. S. 719; Reichmann, Ebenda. 1916. Nr. 20; Schott, Ebenda. 1916. Nr. 44.

190. Beitzke, Berliner klin. Wochenschr. 1918. Nr. 27; Sluka und Pollak, Wiener klin. Wochenschr. 1916. Nr. 44; Sluka und Strisower, Münchner med. Wochenschr. 1917. Nr. 39; Stephan, ref. Ebenda. 1916. S. 1198.

191. Barannikow, ref. Deutsche med. Wochenschr. 1912. S. 287; Bennecke, Jena 1909; Erben, Zeitschr. f. Heilk. 1904; Landsteiner, Zieglers Beitr. **62.** Heft 1—3; Lautenschläger, ref. Münchner med. Wochenschr. 1911. S. 2582; Naegeli l. c.; Rominger, Münchner med. Wochenschr. 1919. Nr. 16.

192. Alexander und Kirschbaum, Deutsche med. Wochenschr. 1918. Nr. 45; Beneke, ref. Münchner med. Wochenschr. 1918. S. 1303; Citron, Berliner klin. Wochenschr. 1918. Nr. 33; Fleischmann, ref. Münchner med. Wochenschr. 1918. S. 860; A. Levy, Deutsche med. Wochenschr. 1918. Nr. 35; F. Müller, ref. Münchner med. Wochenschr. 1919. Nr. 8; Münzer, ref. Ebenda. 1919. Nr. 8; Nürnberger und Kalliwoda, Ebenda. 1919. Nr. 11; E. Neißer, ref. Berliner klin. Wochenschr. 1919. S. 332; Rolly, Jahresk. f. ärztl. Fortb. 1918. Nr. 10; Scheminsky, Berliner klin. Wochenschr. 1919. Nr. 24; Schiff und Matgas, Wiener klin. Wochenschr. 1918. Nr. 50.

193. Arnoldi, Zeitschr. f. klin. Med. **96.** Heft 3—4; Becher, Münchner med. Wochenschr. 1916. Nr. 48; Benzler, Ebenda. 1916. Nr. 35 u. 1917. Nr. 27; Franke, Wiener klin. Wochenschr. 1917. Nr. 2; Grafe, ref. Münchner med. Wochenschr. 1917. S. 1371; Jungmann, ref. Berliner klin. Wochenschr. 1917. S. 149; Schmincke, Münchner med. Wochenschr. 1917. Nr. 29; Stinzing, Ebenda. 1917. Nr. 5; Strisower, Ebenda. 1918. Nr. 18; Thörner, Ebenda. 1916. Nr. 50.

193a. Brugsch und Schürer, Berliner klin. Wochenschr. 1919. Nr. 26; Fränkel, ref. Ebenda. 1917. S. 469; Gudzent, Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 3 und Zeitschr. f. klin. Med. **85.** Heft 3—4; Hart, Berliner klin. Wochenschr. 1917. Nr. 12; Hatiegan, Wiener klin. Wochenschr. 1919. Nr. 39; Klieneberger, Berliner klin. Wochenschr. 1917. Nr. 28 u. 1918. Nr. 2; Deutsch. Arch. f. klin. Med. **127.** Heft 1—2: Pick, Berliner klin. Wochenschr. 1917. Nr. 19.

194. Coca, Rev. med. de Sevilla, 15. Juli 1912; Nauwerck, ref. Münchner med. Wochenschr. 1916. S. 1197; Nicol, Ziegl. Beitr. **65.** 1919. Heft 1; M. Rabinowitsch, Deutsche med. Wochenschr. 1913. Nr. 45; Rothacker, Münchner med. Wochenschr. 1919 Nr. 42; Schiff, Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 39; V. Schilling, Münchner med. Wochenschr. 1917. Nr. 22.

195. Benda, ref. Münchner med. Wochenschr. 1918. S. 660; Billet, Soc. de biol. 1905; Borchardt, Deutsche med. Wochenschr. 1919. Nr. 9; Brown, Journ exper. med. N.Y. 1913. **18.** Nr. 1; Bruns, Münchner med. Wochenschr. 1919. Nr. 25; Bushnell, Clin Journ. 1903; Delang, Brit. med. Journ. 1903; Dorendorf, Berliner klin. Wochenschr. 1918. Nr. 38; C. S. Engel, Zentralbl. f. Bakter. **81.** Heft 7; Fleckseder, Wiener klin. Wochenschr. 1910. Nr. 36; Hesse, ref. Münchner med. Wochenschr. 1919. S. 915; Hintze, ref. Ebenda. 1917. S. 1468; Jarno, Wiener klin. Wochenschr. 1917. Nr. 29; Klieneberger, Deutsch. Arch. f. klin Med. **126.** 1918. Heft 3 bis 4; Krauss,

Journ. of americ. Assoc. 1904. Nr. 17; O. Löwy, Münchner med. Wochenschr. 1919. Nr. 8; May, Ebenda. 1918. Nr. 38; Naegeli, l. c.; Plehn, ref. Berliner klin. Wochenschr. 1918. S. 631; Poech, Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt.-Krankh. **42**. 1903; Pyczkowski, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **123**. Heft 3—4; Rogers, Brit. med. Journ. 1902 und Lancet 1903; Rotky, Wiener med. Wochenschr. 1917. Nr. 40; Schäfer, Berliner klin. Wochenschr. 1920. Nr. 3; Scherschmidt, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **16**. 1913; Schilling, Deutsche med. Wochenschr. 1918. Nr. 43; V. Schilling, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **130**. 1919. Heft 1 bis 2; Stoß, Berliner klin. Wochenschr. 1919. Nr. 48; Thomson, Brit. med Journ. 16. Juni 1911; Vincent, Ann. Inst. Past. 1897; Weinfurter, Wiener med. Wochenschr. 1910. Nr. 50; Zweig und Matko, Wiener klin. Wochenschr. 1916. Nr. 42.

196. Bäumler, Münchner med. Wochenschr. 1913. Nr. 25; Courmont und Montagard, Journ. de Phys. et de Path. génér. 1900; Erlenmeyer, Deutsche med. Wochenschr. 1913. Nr. 1; Erlenmeyer und Jalkowski, Ebenda. 1914. Nr. 13; Fergusson, Brit. med. Journ. 1904. Nr. 2280; Kämmerer, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1899 u. **99**. 1910. Heft 3—4; Klieneberger, ref. Berliner klin. Wochenschr. 1920. S. 1284; Magrath, Brinkerhoff and Bancroft, cit. n. Naegeli; Naegeli, Blutkrankh. 1912; Schatzmann, Corresp f. Schweizer Ärzte. 1913. Nr. 46 und Zeitschr. f. klin. Med. **80**. Heft 3—4; Schilling, Münchner med. Wochenschr. 1916. Nr. 5; E. Weil, Inaug.-Diss. Paris 1901, cit. n. Naegeli.

197. Frank, ref. Berliner klin. Wochenschr. 1919. S. 911; Schlesinger, ref. Ebenda. 1919. S. 911.

198. Erben, Zeitschr. f. Heilk. **25**. 1904.

199. Deusing, Berliner klin. Wochenschr. 1917. Nr. 20; Hildebrand u. Thomas, Zeitschr. f. klin. Med. **59**.

200. Kieseritzky, Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 25.

201. Apelt, Gesellsch. Deutsch. Nervenärzte. Heidelberg 1908; Caryophyllis und Sotiriades, Deutsche med. Wochenschr. 1911. Nr. 41; Christomanos, Ebenda. 1911. Nr. 14; Fülleborn, Arch. f. Tropenhyg. 1906; Léger, Ann. Inst. Pasteur. **22**. 1909; Rogers, Brit. med. Journ. 1905.

202. Mine, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **15**. 1911.

203. Day, Lancet. 11. November 1911.

204. Siehe unter 92.

205. Allan, Stitt, Vedder usw. cit. n. Naegeli; Kraus, Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 43.

206. Schilling und Schiff, Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 45.

207. Ashby, Brit. med. Journ. 5. Mai 1910; Barach, Arch. of Intern. Med. 1908; Bezancon und Labbé, cit. n. Naegeli; Churchill, Journ. amer. Med. Ass. 1906; Crombie, Ed. med. Journ. 1908; Lesage und Collin, Gaz. d. Hôpit. 1911. Nr. 7; Meunier, Soc. d. Biol. 1898, Arch. de méd. des enf. 1898. Avril; Schneider, Münchner med. Wochenschr. 1914. Nr. 6.

208. Curschmann, Münchner med. Wochenschr. 1906. Nr. 8; Feiling, Lancet, Juli 1913; Krestnikow, Inaug.-Diss. Petersburg 1902; Lehndorff, Wiener klin. Wochenschr. 1918. Nr. 20; Marcovici, Ebenda. 1918. Nr. 34; Sacquépée, Arch. de Méd. exp. 1902; Zimmerli, Zeitschr. f. klin. Med. **87**. Heft 5/6.

209. Findley, Lancet, 1909, Nr. 4469.

210. Liberow, ref. Münchner med. Wochenschr. 1913. S. 2423; Waledinsky, Deutsche med. Wochenschr. 1911. Nr. 35.

211. Gudzent, Deutsche med. Wochenschr. 1913. Nr. 19.

212. Herxheimer und Röscher, Münchner med. Wochenschr. 1918. Nr. 52; Senator, in Nothnagel, Pathol. u. Therap. 1896.

213. Amersbach, Ziegl. Beitr. **45**. 1909. Heft 3; Schridde, l. c.; Wätjen, Beitr. z. Geburtsh. u. Gynäk. **16**. 1911. Heft 2.

214. Spiethoff, Arch. f. Derm. u. Syph. **123**. 1916. Heft 5.

215. von Hoeßlin, Münchner med. Wochenschr. 1913. Nr. 22 und 23; Huhle. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **113**. Heft 5 bis 6; Kafka, Münchner med. Wochenschr. 1917. Nr. 42; Sauer, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. **49**. 1914. Heft 4 bis 6; Traut, Inaug.-Diss. Rostock 1917.
216. Goldstein, Münchner med. Wochenschr. 1918. Nr. 3; Merzbacher, Jahresvers. d. Deutsch. Ver. f. Psych. 1907, ref. Deutsche med. Wochenschr. 1907. S. 1195; Oppenheim, ref. Ebenda. 1911. S. 191.
217. Heilemann, Allgem. Zeitschr. f. Psych. **67**. 1910. Heft 3; Krüger, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. **14**. S. 101; Pförtner, Arch. f. Psych. **50**. Heft 2; Schultz, ref. Münchner med. Wochenschr. 1913. S. 1573.
218. Siehe unter **114**.
219. Reinhardt, ref. Münchner med. Wochenschr. 1919. S. 1459.
220. Economo, Leipzig-Wien. 1918; Oberndorfer, Münchner med. Wochenschr. 1919. Nr. 36; Runge, ref. Ebenda. 1919. S. 917; Stern, Arch. f. Psych. **61**. Heft 3.
221. Joest, Verhandl. d. Deutschen path. Gesellsch. 1913.
222. Billigheimer, Berliner klin. Wochenschr. 1920. Nr. 9 (Greisenalter); Bittorf, Ebenda. 1919. S. 957 (Botulismus); Chartier, Semaine méd. 1911. Nr. 29 (Morphiumentziehung); W. Fischer usw., Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **23**. 1919. Heft 19 (Chinesen); Grek und Reichenstein, Wiener med. Wochenschr. 1908. Nr. 14 (Taenia); Helly, Lubarsch-Ostertag 1914; Herzog, ref. Münchner med. Wochenschr. 1918 S. 1170 (Rotz); Kaulen, Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 50 (Flieger); Klarfeld, ref. Berliner klin. Wochenschr. 1919. S. 1005 (Trinkerdelirium); Josef Koch, Tropenmed. Ges. Berlin 1909 (Tollwutkörperchen); Massini, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **101**. Heft 1 bis 2 (Nitrobenzolvergiftung); Naegeli, Blutkrankh. Leipzig 1912 (postinfektiöse Lymphocytose); Pagenstecher, Mitt. a. d. Grenzgeb. **25**. Heft 4 (Blutergüsse); Peritz (Spasmophilie); Peter, Münchner med. Wochenschr. 1918. Nr. 48 (Appendix — lymphoides Organ); Reiche, ref. Ebenda. 1919. S. 337 (Mikuliczsche Krankheit); Reinhardt, Deutsche med. Wochenschr. 1911. Nr. 34 (Beulenkrankheit); Rotky, Prager med. Wochenschr. 1911. Nr. 17 (Kantharidinvergiftung); Russow, ref. Deutsche med. Wochenschr. 1908. S. 388 (Migräne); Schaumann und Tallquist, Ebenda. 1898. Nr. 20 (Botriocephalus); Ziegler und Schlecht, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1908 (postinfektiöse Lymphocytose).
223. Cit. nach Grawitz, Klin. Path. d. Blutes. 1906.
224. Cit. nach Landois, Lehrb. d. Physiol. **1**. 1916.
225. Arnold, Münchner med. Wochenschr. 1916. Nr. 5.
225a. Aschoff, Münchner med. Wochenschr. 1906; Glucinski und Reichenstein, Wiener klin. Wochenschr. 1906; Hoffmann, Ziegl. Beitr. **35**. 1904; Arch. f. Derm. u. Syph. **68**. 1904; Naegeli, Blutkr. 1912.
226. Klien, Zeitschr. f. Neurol. u. Psych. **21**. 1914. Heft 3.
227. Keuthe, Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 15; Sirensky, ref. Fol. Haemat. **9**.
228. Lortat, Jacob, Vitry, Rev. de méd. 1909; Poulain, Rev. mens. des malad. de l'enf. 1902; Stheemann, Tijdsch. voor Geneesk. 1909. Nr. 21.
229. Anitschkow, Ziegl. Beitr. **57**. 1913. Heft 2; Mar. Bauer, Med. Klin. 1913. Nr. 33; Heitzmann, Zentralbl. f. Pathol. 1918. Nr. 3; W. Loeb, ref. Deutsche med. Wochenschr. 1912. S. 729; Poschovisky, Ziegl. Beitr. **54**. Heft 2; Rondoni und Goretti, Zeitschr. f. Immun.-Forsch. **17**. S. 441; Schmincke, Münchner med. Wochenschr. 1916. Nr. 28, 29 u. 30; Tanaka, Biochem. Zeitschr. **37**. 1911; Umber, ref. Deutsche med. Wochenschr. 1909. S. 866; Unsunoki, Ziegl. Beitr. **59**. Heft 3.
230. Siegmund, Virchows Arch. **224**. 1917. Heft 3.
231. Pfaundler, Deutsch. Kongr. f. inn. Med. 1911.
232. Hecker, Münchner med. Wochenschr. 1909. Nr. 28 und 35.
233. Groll, Ebenda. 1919. Nr. 30.

233a. Abderhalden und Lampé, Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. 1912; Zentralbl. f. physiol. Chemie. **78.** 1912.
234. Klieneberger, Münchner med. Wochenschr. 1917. Nr. 23.
235. B. Fischer, Virchows Arch. **172.** Heft 1 u. 2.
235a. Krompecher, Ziegl. Beitr. **56.** 1913. Heft 2; Pröll, Zentralbl. f. pathol. Anat. **22.** 1911. Heft 9.
236. Arnold, Virchows Arch. **168.** 1901; Beneke, Ziegl. Beitr. **22.** 1899; Ciaccio, Ebenda. **50.** 1911. Heft 2; Cohnheim, Virchows Arch. 22. 1861 u. **40.** 1867; Marchand, Ziegl. Beitr. **66.** 1919. Heft 1; Muscatello, Virchows Arch. **142.** 1895; von Recklinghausen, Ebenda. **26.** 1863; Senfleben, Ebenda. **72.** 1878; Sulzer, Ebenda. **143.** 1896; Tanaka, Ziegl. Beitr. **50.** Heft 3.
238. Detre und Sellei, Berliner klin. Wochenschr. 1905. Nr. 30; Goldberg; Posner und Rappoport, Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 13.
239. Berka, Virchows Arch. **205.** 1911.
240. Kashiwoda, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **105.** Heft 5/6; Schmidt, Ebenda. **105.** Heft 5/6; Strauch, Ebenda. **101.** Heft 1/2.
241. Ceelen, Berliner klin. Wochenschr. 1920. Nr. 9.
242. Oppenheim, Deutsche med. Wochenschr. 1911. S. 191.
243. Goldstein, Münchner med. Wochenschr. 1918. Nr. 3; Kafka, Ebenda. 1917. Nr. 42.
244. Poll, ref. Berliner klin. Wochenschr. 1919. S. 932.
245. Alt, Münchener med.. Wochenschr. 1909. Nr. 29 uud 1910. S. 1419; Dahm, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. **17.** Heft 2/3; Nowaczynski, ref. Deutsche med. Wochenschr. 1912. S. 282; Orszag, Orvosi Hetilap 1910. Nr. 40, ref. Deutsche med. Wochenschr. 1910. S. 2259; Peritz, Berliner klin. Wochenschr. 1908. Nr. 2; Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. **8.** Heft 1.
246. Winterstein, Münchner med. Wochenschr. 1918 Nr. 47.
247. Albrecht u. Weltmann, Wiener klin. Wochenschr. 1911. Nr. 14; Dominici, Berliner klin. Wochenschr. 1911. Nr. 24; Hueck, ref. Deutsche med Wochenschr. 1911. S. 2263; ref. Münchner med. Wochenschr. 1912. S. 2139; Rothschild, Ziegl. Beitr. **60.** Heft 1.
248. Lohmann, Pflügers Arch. **118.** 1907, **122.** 1908, **128.** 1909; Zeitschr. f. Biol. **56.** 1911.
249. Mayerle, Zeitschr. f. klin. Med. **71.** Heft 1/2.
250. Schottmüller, ref. Münchner med. Wochenschr. 1911. S. 223.
251. Determann, ref. Deutsche med. Wochenschr. 1911. S. 2204; Jastram, Mitt. a. d. Grenzgeb. **29.** 1916. Heft 2; Kocher, l. c.
252. Capelle, ref. Deutsche med. Wochenschr. 1911. S. 1771; Capelle und Bayer, Beitr. z. klin. Chir. **72**; Schumacher und Roth, Mitt. a. d. Grenzgeb. **25.** Heft 4.
253. Ebstein, Virchows Arch. **155.** Heft 3.
254. Arning, ref. Deutsche med. Wochenschr. 1910. S. 1885; Dietrich; Fahr, ref. Münchner med. Wochenschr. 1919. S. 1246; Fahr, ref. Berliner klin. Wochenschr. 1920. S. 162; Klemperer, Deutsche med. Wochenschr. 1911; Nicol, Ziegl. Beitr. **65.** 1919. Heft 1; Weil, Berliner klin. Wochenschr. 1915. Nr. 6.
255. Naegeli, Blutkr. 1912, Leipzig.
256. Maratow, Inst. exper. med. Petersburg. Diss. 1912; Pribram, Zentralbl. f. inn. Med. 1910. Nr. 4.
257. Bassenge, Deutsche med. Wochenschr. 1904.
258. Conradi, Zeitschr. f. Immun. 7. 1910.
259. Gottstein, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **94**; Matthes, Vers. Deutsch. Naturf. u. Ärzte. 1908; Münchner med. Wochenschr. 1915. Nr. 13.
260. Garbat und Meyer, Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. **8.** Heft 1.
261. Carpano, Ann. speriment. **23.** 1913. Heft 2; Marrassini, Zentralbl. f. Bakteriol. **71.** 1913. Heft 2/3.

262. Pfeiffer und Marx, Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt.-Krankh. 27. 1918; v. Wassermann.
263. Maratow, Inst. exper. med. Petersburg 1912.
264. Berger, Münchner med. Wochenschr. 1908; Berger und Tsuschiga, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 96. Heft 3/4; Knud Faber, ref. Münchner med. Wochenschr. 1913. S. 1111; Faust, Ebenda. 1909; Faust und Tallquist, Arch. f. exper. Path. 57. 1907 u. 1908; Freund und Mohr, Naturf. Vers. 1909; Lüdke und Fejes, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1913. Heft 5/6; Schläpfer, Ebenda. 100; Seyderhelm, Ebenda. 126. Heft 1 u. 2; Vetlesen, ref. Münchner med. Wochenschr. 1909. S. 469.
265. Fränkel und Much, Münchner med. Wochenschr. 1910. Nr. 13.
266. Eppinger, ref. Münchner med. Wochenschr. 1913. S. 1236; Gilbert, Chabrol und Benard, Compt. rend. de la soc. de Biol. 73. Nr. 35; Gilbert und Lereboullet, Franz. Kongr. f. inn. Med. Paris 1910; Goldschmidt und Strisower, ref. Münchner med. Wochenschr. 1914. S. 1309; Kuczynski, Ziegl. Beitr. 65. 1919. Heft 2; Lepehne, Ebenda. 65. 1919. Heft 2: Lintwarew, Virchows Arch. 206. Heft 1; Metschnikoff, Immun. b. Infektionskrankh. Jena 1902; Minkowski, ref. Berliner klin. Wochenschr. 1919. S. 957; Rock, Franz. Kongr. f. inn. Med. Paris 1910; Schottmüller, Münchner med. Wochenschr. 1914. Nr. 5; M. B. Schmidt, ref. Ebenda. 1907. S. 463; Weidenreich, Arch. f. mikros. Anat. 65. 1904. Heft 1.
267. Agarzi, Riform. med. 1910. Nr. 22; Aschoff, cit. aus: Seitenkettentheorie. Jena 1905. S. 145; Ascoli, Münchner med. Wochenschr. 1901. Nr. 31; Beckmann, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 126. Heft 3 u. 4; Eisenberg, Wiener klin. Wochenschr. 1901. Nr. 42; Frank, Zeitschr. f. klin. Med. 67. Heft 5 bis 6; Grafe und Graham, Münchner med. Wochenschr. 1911. Nr. 43 bis 44; Klein und Landsteiner, Wiener klin. Wochenschr. 1901; Magaigne usw., Gaz. d. hôpit. 1911, Nr. 70; Rumno, Moragliano und Castellino, cit. n. Landois, Physiol. 1916; Upcott, Lancet, 3. Sept. 1910; Vogt, Münchner med. Wochenschr. 1910. Nr. 1.
268. Neuberg und Reicher, Biochem. Zeitschr. 4. 1907 und Münchner med. Wochenschr. 1907. Nr. 35.
269. Carginale, Riform. med. 1910. Nr. 2; Strauß und Wolff, Fortschritte d. Med. 1902. Nr. 1 u. 7.
270. Sebastiani, Rev. chir. di clin. med. 1908. Nr. 22.
271. Festa, Gaz. degli osped. 1900. Nr. 57; Grixoni, Ebenda. 1900. Nr. 57; Lo Monaco und Panichi, Atti dell' acad. dei Lincei 1900.
272. Becker, Deutsche med. Wochenschr. 1900. Nr. 36; Citron und Reicher, Berliner klin. Wochenschr. 1908. Nr. 30; Eicke, Derm. Wochenschr. 64. 1917. Nr. 2; Pergola, Gaz. degli osped. 1905. Nr. 148; Nonne, Syph. u. Nervensyst., 2. Aufl., Berlin 1909; Kafka und Weil, ref. Münchner med. Wochenschr. 1911. S. 772.
273. Aleschin, Inst. exp. med. Petersburg 1912; Bauer, Wiener klin. Wochenschr. 1912. Nr. 37; Caro, Zeitschr. f. klin. Med. 78. Heft 3 bis 4; Pribram, Zentralbl. f. inn. Med. 1908.
274. Neuberg, l. c.
275. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 106. 1912.
276. Michaelis und Rona, Biochem. Zeitschr. 31. 1911. Heft 3 bis 4.
277. Orth, Deutsche med. Wochenschr. 1906. Nr. 3.
278. Pastine, Riform. med. 1912. Nr. 31.
279. Baer und Engelsmann, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 112. Heft 1 bis 2; Besançon, de Jong et de Sarbune, Arch. méd. exp. 1910; Czuprina, Medicinsk. Osrenije. 1913. Nr. 1; Fain, Inaug.-Diss. Bern 1912; Hanna Hirschfeld, Monatsschr. f. Kinderheilk. 10. 1911; Kolesnitzki, ref. Zentralbl. f. d. Tuberkul.-Forsch. 1919. Heft 7 bis 8. S. 345 bis 355; Arthur Mayer, Deutsche med. Wochenschr. 1914. Nr. 31; Moro, ref. Münchner med. Wochenschr. 1909. S. 259; Raventos, Rev. de scienc.

med. de Barcelona. 1912. Nr. 4; Rubino, Ann. del Ist. Maragliano. **2.** 1908. Heft 4; Schelble, Deutsche med. Wochenschr. 1913. Nr. 23; Schwermann, Zeitschr. f. Tuberkul. **22.** Heft 1; Simon und Spillmann, Compt. rend. de la soc. de biol. 1905. Nr. 26; Solis-Cohen and Strickler, Amer. Journ. med. Scienc. Philadelphia 1911. Nr. 5; Steffen, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **98.** 1910; Turban, Zeitschr. f. Tuberkul. **26.** Heft 4; Ullom und Graig, Americ. Journ. of med. Scienc., Sept. 1905; Watkins, Journ. of amer. med. assoc. 1911. Nr. 47; Webb, Bull. of the John Hopkins Hospit., August 1912; M. Weiß, Münchner med. Wochenschr. 1914. Nr. 4.

280. Hofbauer, Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 50.
281. J. Bauer, Wiener klin. Wochenschr. 1912. Nr. 37; Kollert und Frisch, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **43.** 1920. Heft 3 bis 4.
282. Carrière, Compt. rend. de la soc. biol. **51.** 1899; Doyon und Morel, Arch. d. méd. exp. et d'anat. path. **12** I. 1900.
283. Wack, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **115.** Heft 5/6.
284. Uhlenhuth, ref. Deutsche med. Wochenschr. 1911. S. 713.
285. Bossan, Gaz. d. hôp. 1911. Nr. 9 bis 10; Constantini, Riform. med. 1912. Nr. 41; Gali, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **39.** 1918. Heft 1 bis 4; Neumann und Matson, Ebenda. **24.** 1912. Heft 1; Spengler, Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 9; Weiner, Münchner med. Wochenschr. 1914. Nr. 34.
286. v. Behring, Berliner klin. Wochenschr. 1904. Nr. 4, Tuberkulosis. **6.** 1907.
287. Gutstein, Zeitschr. f. Tuberkul. **26.** Heft 5; Berliner klin. Wochenschr. 1918. Nr. 48.
288. Orgler, ref. Berliner klin. Wochenschr. 1920. S. 309.
289. Abderhalden und Rona, Zeitschr. f. physiol. Chem. **71**; Bang, Biochem. Zentralbl. **91.** 1918. Heft 1 bis 2.
290. v. Wassermann und Lange, Berliner klin. Wochenschr. 1914. Nr. 11.
291. Münchner med. Wochenschr. 1912. Nr. 20.
292. M. Fränkel, Strahlentherap. **9.** 1919. Heft 1; von Stockum, Wiener klin. Wochenschr. 1912. Nr. 47.

Einleitung.

Solange man von den Funktionen der Lymphocyten nichts wußte, konnte natürlich auch von einem Verständnis der Lymphocytose nicht die Rede sein. Nachdem ich aber ihre Biologie nach verschiedenen Richtungen hin durch eine Reihe systematischer Untersuchungen bis zu einem gewissen Grade erforschen, ihre pathologisch-physiologische Bedeutung bei verschiedenen Zuständen experimentell feststellen, und das Hand-in-Hand-gehen ihres Biochemismus mit Veränderungen ihrer morphologischen Struktur erkennen konnte, eröffnete sich die Möglichkeit, die Früchte aller dieser Erkenntnisse auch für die Klinik nutzbar zu machen. Es erscheint daher gerechtfertigt, auf dieser gesicherten Grundlage das reichhaltige, über die verschiedensten Gebiete der Physiologie und Pathologie zerstreute, bisher unerklärte und anscheinend zusammenhanglose Tatsachenmaterial an anatomischen Befunden, sowie

physiologischen und klinischen Beobachtungen einheitlich vom funktionellen Gesichtspunkte aus zu betrachten. Die infolge der experimentellen Ergebnisse geschaffene Beleuchtung gestattet ganz neue Einblicke in große biologische Gesetze, in welche bisher unverständliche pathologische Einzelerscheinungen sich ungezwungen einfügen, und nunmehr als Glieder einer großen biologisch zusammenhängenden Kette von klaren Vorgängen erscheinen. — Mögen die in den folgenden Blättern niedergelegten Untersuchungen und neu gewiesenen Wege nicht bloß zum biologischen Verständnis der anatomischen Befunde und klinischen Beobachtungen beitragen, sondern auch Anregungen geben zu weiteren Forschungen und Erkenntnissen auf den erschlossenen Gebieten, mögen sie mithelfen, an Stelle der ausschließlichen und allzu einseitigen anatomischen Denkweise, bei voller Würdigung ihrer grundlegenden und notwendigen Voraussetzung, die pathologische Physiologie, insbesondere den Zusammenhang zwischen der Biochemie der Zelle mit ihrer Biomorphie, die Anpassungsfähigkeit beider an gegebene Verhältnisse, und die dadurch bedingten gesetzmäßigen Beziehungen zwischen Zellular- und Humoralpathologie überhaupt, mehr in den Vordergrund der klinischen Betrachtung zu rücken.

Berlin-Wilmersdorf, Juni 1920.

S. Bergel.

I. Experimenteller Teil.

1. Wesen der reaktiven Entzündung.

Es ist eine feststehende biologische Tatsache, daß der lebende, gut funktionierende menschliche Organismus auf abnorme, schädigende Reize mit Erscheinungen antwortet, die in günstigen Fällen die Abwehr, Zerstörung, Unschädlichmachung oder Entfernung derselben zur Folge haben. Diese Schutz- und Heilvorkehrungen des Körpers sind verschiedener, teils humoraler, teils cellulärer bzw. geweblicher, meist gemischter Art. Die Summe aller dieser Reaktionserscheinungen pflegen wir unter dem Namen „Entzündung" zusammenzufassen. Die Entzündung ist schon von altersher in einen ursächlichen Zusammenhang mit der Heilung gebracht, als etwas Nützliches, Zweckmäßiges betrachtet worden, weil man erfahrungsgemäß sah, daß gerade solche Krankheitszustände die größte und sinnfälligste Neigung zur Selbstheilung zeigen, die unter dem Symptomenbilde der Entzündung verlaufen. Je nach dem Stande der Wissenschaft hat der Erscheinungskomplex der Entzündung eine verschiedene Deutung, Umgrenzung und Bewertung erfahren. Ein gemeinsamer Fehler aller Erklärungsversuche des Wesens der Entzündung bestand aber darin, daß sie nicht von einem umfassenden bio-

logischen Gesichtspunkte aus als ein aus vielen verschiedenen Komponenten zusammengesetztes, wechselndes Ganzes betrachtet wurde, sondern daß man zu einseitig bald der einen, bald der anderen Teilerscheinung eine allzu große, alles beherrschende Bedeutung beilegte, und darüber die anderen Faktoren vernachlässigte. Es hemmte den Fortschritt der Erkenntnis, daß man auf der einen Seite lediglich der Ansammlung seröser Flüssigkeit in dem Entzündungsherde eine bakterientötende und heilende Wirkung zuschrieb, auf der anderen ausschließlich die weißen Blutkörperchen für fähig hielt, die Krankheitskeime zu vernichten und die Heilung herbeizuführen. Dann glaubte man, eine „opsonische" Wirkung des Serums auf Leukocyten erkannt zu haben, und später hat man, allerdings neben der Beachtung auch anderer Faktoren, im wesentlichen die Hyperämie als Heilmittel angesehen[1]). Eine Substanz dagegen, die bei keiner Entzündung fehlt, die bei allen Verletzungen gefäß- und lymphhaltiger Gewebe vorhanden ist bzw. sich bildet, das Fibrin, hat man, besonders in der neueren Medizin, in dieser Beziehung fast gar nicht beachtet, wiewohl ihm zweifellos in bestimmten Fällen innerhalb des sehr komplizierten Entzündungsphänomens eine sehr bedeutsame Rolle als Schutz- und Heilmittel zukommt[1a]). Sowohl das Blut- wie das Exsudatfibrin, das in seinen Wirkungen dem ersteren im wesentlichen gleichgeartet ist, stellt im Haushalt des erkrankten Organismus eins der verbreitetsten und wirksamsten Mittel dar, die dem Körper neben anderen Abwehrstoffen zum Schutze und zur Heilung gewisser Affektionen zu Gebote stehen.

Die klinische Erfahrung lehrt nun, daß die Entzündungsformen und -erscheinungen nicht bei allen Erkrankungen stets die gleichen, sondern in gewissen, oft weiten Grenzen variable sind, daß nicht allen Krankheitserregern gegenüber gleichartige entzündliche Reaktionsstoffe auftreten, sondern daß die eine Erkrankung eine mehr seröse, die andere eine mehr fibrinöse usw. Entzündung hervorruft. Die klinische Tatsache, daß verschiedene Krankheitszustände regelmäßig mit verschiedenen Entzündungsformen einhergehen, daß in dem einen Falle die eine, im andern eine andere Art der Abwehrmittel vorherrscht, während wieder andere in den Hintergrund treten, kannte man wohl, aber ihre Ursachen und Bedeutung erkannte man nicht. Man hat merkwürdigerweise bisher diese Beobachtungen fast gänzlich vernachlässigt, sie weder biologisch verstanden, noch klinisch genügend gewürdigt, noch auch differentialdiagnostisch verwertet.

Die verschiedenen Bestandteile des Blutes und die einzelnen anatomischen Entzündungsprodukte besitzen, wie ich bereits für einige experimentell feststellen konnte, differente biologische Eigenschaften[2]), und können infolgedessen auch nur bestimmte, ihren physiologischen Funktionen entsprechende Leistungen im gesunden bzw. krankhaft veränderten Organismus ausüben. Unter den Bestandteilen des Blutes und der Entzündungsprodukte hat, von den Erythrocyten schon abgesehen, das Serum ganz andere Funktionen als das Fibrin,

und dieses wieder andere als die weißen Blutkörperchen, deren verschiedene Arten untereinander wiederum differente Eigenschaften besitzen. Hierbei ist noch zu bedenken, daß das Serum als solches im Körper überhaupt nicht vorkommt, sondern erst nach Abscheidung des Blutkuchens bzw. des Fibrins, nachdem sich im Plasma verschiedene Umwandlungen vollzogen haben, entsteht.

Besonders augenfällig und klinisch wertvoll ist in dieser Beziehung das gesetzmäßige reaktive Auftreten der verschiedenen Arten von weißen Blutkörperchen bei bestimmten Krankheitsgruppen. Daß die Leukocytose bei entzündlichen und fieberhaften Infektionskrankheiten eine hervorragende Rolle spielt, ist eine allgemein anerkannte Tatsache, wenn auch über die Art ihrer Wirksamkeit noch keine völlige Übereinstimmung herrscht. Die klinische Beobachtung und Erfahrung lehrt nun, daß nicht alle Arten von weißen Blutkörperchen sich bei allen Entzündungsprozessen und Infektionskrankheiten in relativ gleichem, ihrer physiologischen Zusammensetzung und Verteilung entsprechenden Verhältnis vermehren, sondern daß vielmehr bei verschiedenen Krankheiten besondere Arten von Leukocyten auftreten oder vorherrschen. Die gewöhnlichste und verbreitetste Form der Leukocytose ist die polymorphkernige, gewisse Erkrankungen gehen aber stets mit einer Vermehrung der Eosinophilen einher, und bei wieder andern wird als ein regelmäßiger Befund eine Lymphocytose beobachtet. Diese Beobachtungen sind bei den verschiedenen Zuständen nicht schwankend und zufällig, sondern typisch und gesetzmäßig. Wie wir später sehen werden, treten je nach der Verschiedenheit der Krankheitserreger unter den verschiedenen, mit distinkten Funktionen ausgestatteten Komponenten der Entzündung nur die biologisch entsprechenden in Aktion, und gewinnen dadurch eine diagnostische Bedeutung.

Es bestand bis in die jüngste Zeit hinein die irrige Annahme, daß nur die Eiweißbestandteile der Krankheitserreger oder ihre eiweißartigen Abbauprodukte als Antigene wirken, Vergiftungserscheinungen im Körper hervorrufen und Antikörperbildung anregen. Es hat sich aber auch aus unseren Untersuchungen als sicher herausgestellt, daß auch fettartige, lipoide Stoffe antigene Eigenschaften besitzen und die Entstehung von Gegenstoffen hervorrufen.

Wir kommen auf Grund der pathologisch-anatomischen Befunde, der klinischen Erfahrungen und unserer Untersuchungsergebnisse der biologischen Verschiedenartigkeit der einzelner Blut- und Entzündungsbestandteile zu dem Resultat, daß innerhalb der komplexen Reaktionserscheinungen, die das Symptomenbild der Entzündung zusammensetzen, ein ausgesprochenes Prinzip der Arbeitsteilung besteht. daß jede ihrer einzelnen Komponenten nur eine bestimmte, durch ihre physiologische Funktion bedingte Arbeit zu verrichten hat, daß aber die je nach dem Antigen verschiedenen, geformten und ungeformten Reaktionsstoffe des Körpers wie die Räder eines großen Maschinenwerkes ineinandergreifen, und daß erst aus ihrem geordneten, jeder Einzelerkrankung entsprechend angepaßten Zu-

sammenwirken die biologische Gesamtleistung des Entzündungsphänomens resultiert. Ebenso wie für bestimmte Funktionen nur bestimmte Organe in Anspruch genommen werden, wie die Gesamtfunktionen des Organismus das Resultat der Einzelleistungen seiner verschiedenen Organe ist, so stellt auch die Entzündung eine Art veränderlichen, beweglichen Abwehrorgansystems dar, dessen einzelne Komponenten genau wie die des Blutes verschiedenen Funktionen dienen, und die, außerdem noch chemotaktischen Einflüssen unterworfen, entsprechend der Art des Krankheitsreizes usw., je nach der beanspruchten Funktion an die erkrankten Körperstellen herangebracht werden, um dort gesondert oder in abgestimmten Kombinationen ihre Wirksamkeit zu entfalten.

Die Art der Reaktion des Organismus ist also im wesentlichen abhängig von der Qualität und Intensität des schädigenden Reizes, also der Entzündungsursache, dem befallenen Organ und der Stärke und Funktionstüchtigkeit der jedesmal gesetzmäßig in Reaktion tretenden Abwehrmaßnahmen. Es bedeutet einen wesentlichen Fortschritt in der Erkenntnis, daß wir nunmehr wissen, daß die einzelnen Komponenten der „Entzündung“ differente biologische Eigenschaften besitzen, und daher auch verschiedene Wirkungen entfalten. Aus der Verschiedenartigkeit des Entzündungsreizes resultiert die Variabilität der Entzündungsform im pathologisch-anatomischen Sinne. Wenn man bei unseren vertieften Kenntnissen auch jetzt noch die „Entzündung“ nur allgemein für ein heilsames Agens gegenüber den verschiedensten Erkrankungen hält, so entspricht das etwa dem wissenschaftlichen Stande, daß man sagt, im Magendarmkanal wird die aufgenommene Nahrung verdaut. Diese Tatsache ist zwar richtig, aber zu allgemein gehalten, zu wenig spezialisiert. Wir kennen bereits Einzelheiten dieses sehr komplizierten Vorganges, wir werden sehen, daß, wie im Magen-Darm die Eiweißsubstanzen von anderen Verdauungssäften gespalten werden wie die Kohlehydrate, und diese wieder von anderen wie die Fette, daß ebenso unter den mit differenten biologischen Eigenschaften begabten Entzündungsbestandteilen Antigene lipoiden Charakters von den Lymphocyten abgebaut werden, während die polymorphkernigen Leukocyten sich gegen eiweißhaltige Entzündungserreger richten, daß gewisse Schädlichkeiten eine fibrinöse, andere eine mehr seröse, und wieder andere eine mehr eitrige Entzündung hervorrufen.

In Übereinstimmung mit den klinischen Befunden und unserer biologischen Deutung befinden sich die Blutuntersuchungen Ehrlichs, die zu dem Hauptergebnis führten, daß insbesondere die polymorphkernigen neutrophilen granulierten Leukocyten, und die einkernigen basophilen ungranulierten Lymphocyten zwei in anatomischer, färberischer und genetischer Beziehung getrennte, vollkommen verschiedenartige große Gruppen von weißen Blutkörperchen darstellen. Wenn auch diese Ehrlichsche Lehre noch nicht allgemein anerkannt ist, sondern einzelne Autoren die Ansicht vertreten, daß alle weißen Blutkörperchen

von einem einheitlichen Grundtypus abstammen und direkt ineinander übergehen können, so neigt doch, mit Recht, die große Mehrzahl der Forscher der dualistischen Anschauung zu. Abgesehen von dieser prinzipiellen Meinungsverschiedenheit bietet im besonderen die Frage nach der Abgrenzung der Lymphocytengruppe, bzw. die Stellung der sogen. großen Mononucleären und der Übergangsformen im System der weißen Blutkörperchen sehr viele Schwierigkeiten. Einige Autoren stehen auf dem Standpunkt, daß die großen Einkernigen von den Lymphocyten abstammen, andere glauben sie von dem myeloischen System herleiten zu sollen, und wieder andere halten sie für eine selbstständige Zellart [2a]); auf diese Frage kommen wir später noch zurück. Ein großes Hindernis für ihre Klärung war es, daß man lediglich auf die morphologischen und färberischen Unterschiede und Merkmale der weißen Blutkörperchen angewiesen war, die natürlich mit der Verfeinerung der Untersuchungsmethoden in gewisser Weise variierten und abweichende Resultate ergaben, daher eine sichere, feste Basis nicht bilden konnten, und daß man von den biologischen Funktionen der Lymphocyten überhaupt nichts wußte.

2. Biologie der Lymphocyten, ihre Beziehung zur Aufnahme und Verdauung von Fetten.

Nachdem ich den Nachweis erbringen konnte [3]), daß die Lymphocyten, die doch etwa ein Viertel aller weißen Blutkörperchen ausmachen und unmöglich ohne Zweck und Bedeutung für den Organismus sein konnten, ein fettspaltendes Ferment enthalten und absondern — vielleicht nicht einmal ihre einzige Funktion —, erhielt die Ehrlichsche Lehre von der prinzipiellen Trennung der obengenannten Zelltypen durch den Nachweis auch ihrer funktionellen Verschiedenartigkeit die endgültige Bestätigung und das Fundament in physiologischer Beziehung, und vor allem eröffnete sich die Möglichkeit, schon auf Grund der lipolytischen Funktion der Lymphocyten eine Reihe von ungeklärten Fragen der Lösung näher zu bringen, und von einem zusammenfassenden, einheitlichen Gesichtspunkte aus ein biologisches Verständnis der überall verstreuten und anscheinend zusammenhanglosen klinischen Beobachtungen und anatomischen Befunde gesetzmäßiger lokaler und allgemeiner Lymphocytose zu gewinnen. Bis dahin mußte man das Auftreten dieser Lymphocytose als eine typisch wiederkehrende klinische und anatomische Erfahrung hinnehmen, ohne sich aber von dem Wesen und der Bedeutung dieser Tatsache eine klare Vorstellung machen zu können.

Der Nachweis des lipolytischen Lymphocytenfermentes wurde von mir in mehrfacher und verschiedenartiger Weise erbracht, und von anderen Autoren bestätigt [3a, 5]) einmal, indem ich lymphocytenhaltiges Material, tuberkulösen Eiter, Exsudat nach großen subcutanen Tuberkulininjektionen, Lymphdrüsen- und Milzbrei auf Platten brachte, die mit gelbem Wachs von einem Schmelzpunkt von 63° bis 64°, das sich für diese Untersuchungen als geeignet erwies, ausgegossen waren, und die man bei etwa 52° im Brutschrank 24 Stunden stehen ließ. Auf diesen

festen Medien bildeten sich Dellen, kraterförmige Vertiefungen, deren Umgebung, oft noch durch einen schmalen Hof getrennt, wallartig aufgeworfen war (Abb. 1). Die Vertiefungen und der schmale Hof entstehen dadurch, daß infolge der Einwirkung der aus den Lymphocyten stammenden Lipase das Wachs bei einer Temperatur von 52° verflüssigt wird, in eine Substanz von niedrigerem Schmelzpunkt umgewandelt, zum Teil verdaut und zum Einsinken gebracht wird, während beim Erkalten in der Umgebung der Einsenkung eine kleine wallartige Erhebung entsteht.

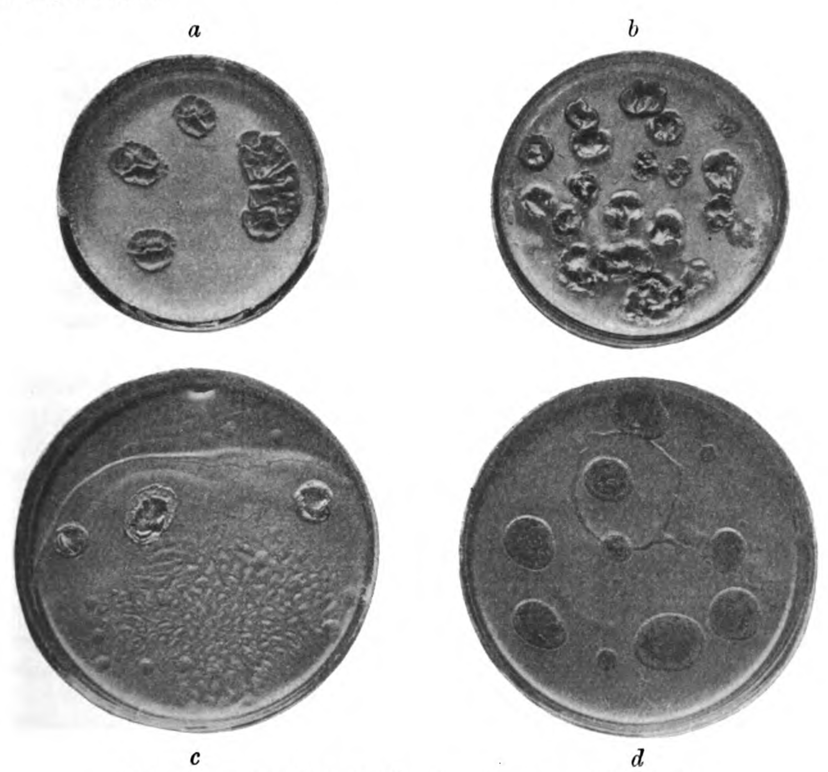


Abb. 1. *a* bis *c* Tuberkulöser lymphocytenreicher Eiter.
d Kontrolle: Staphylokokkeneiter.

Ich hatte die Beweisführung für die Lipasenwirkung der Lymphocyten auch so modifiziert, daß ich nicht zu dünne, offene, mit sterilem Wachs gefüllte Capillaren in die Bauchhöhle und die Unterhaut von Tieren brachte und nach einigen Tagen untersuchte. An den offenen Enden fand sich das Wachs verändert, an seine Stelle war eine gelblich-grauweiße Masse getreten, die bei mikroskopischer Untersuchung die Auflösung eines Teiles des Wachses, und eine Ansammlung größerer Mengen von meist einkernigen ungranulierten basophilen Zellen vom Lymphocytentypus, und, was besonders interessant war, ein oft massenhaftes Vorhandensein von Fettsäurenadeln aufwies; da diese letzteren vorher nicht festzustellen waren, mußten sie als ein Zeichen dafür angesehen werden, daß eine Fettspaltung infolge der eingewanderten, fast ausschließlich lymphocytären Zellen eingetreten war.

Einen weiteren direkten Nachweis der Fettspaltung infolge der Einwirkung lymphocytenhaltigen Materials auf Wachsplätten habe ich in folgender Weise erbracht[4]). Das Bienenwachs besteht chemisch zum größten Teil aus Palmitinsäuremyryzylester. Um die Spaltung dieses Esters, also eine Fettsäurebildung,

nachweisen zu können, habe ich mich der von Fischler modifizierten Bendaschen Reaktion bedient. Es zeigte sich dann an den Stellen, wo sich Fettsäure gebildet hatte, eine dunkelblau-schwarze Färbung, und zwar waren, abgesehen von einzelnen Stellen des Eiters selbst, gerade die Stellen der Einsenkung des Wachses und der allernächsten Umgebung in der angegebenen Weise gefärbt.

Kontrollen mit anderen, nicht fettspaltenden Substanzen, auch mit gewöhnlichem Staphylokokkeneiter usw., der aus polymorphkernigen Leukocyten besteht, ergab stets ein negatives Resultat.

Der Nachweis der Lipolyse durch lymphocytenhaltige Substanzen gelingt, außer auf festen Medien, auch mit flüssigen Ölen. Läßt man tuberkulösen Eiter, Milz- oder Lymphdrüsenbrei auf flüssige neutrale Fette, z. B. Monobutyrin, Tributyrin, Knochenöl, Lecithin oder dergl. bei 37° oder auch bei 50° bis 52° 24 Stunden einwirken, so kann man mit der titrimetrischen Methode gegen Phenolphthalein Abspaltung von Fettsäuren nachweisen. Auch mit der Methode der Messung der Oberflächenspannung mittels des Stalagmometers und mit Hilfe der Feststellung der Veränderung der Wasserstoffionenkonzentration ist die fettspaltende Fähigkeit gewaschener Lymphocyten bestätigt worden[5]), und zwar hat das Lymphocytenferment seine optimale Wirkung im Bereiche des wahren Neutralpunktes und der Wasserstoffionenkonzentration des Blutes. Eine spezifische Methode zum Nachweis tuberkulösen Eiters läßt sich zur Zeit darauf nicht gründen, weil z. B. hämolytische Streptokokken gleichzeitig, wie wir weiter unten sehen werden, auch lipolytisch wirken.

Da die Lymphocyten, soweit unsere bisherigen Kenntnisse reichen, als einziger morphologischer Bestandteil des Blutes ein fettspaltendes Ferment enthalten, so durfte man annehmen, daß diese Funktion im Haushalt des physiologischen und pathologischen Organismus eine gewichtige Rolle spielt, und daß ferner, entsprechend den klinischen Befunden differenter Leukocytosen bei verschiedenen Krankheiten, auch innerhalb der ganzen Masse der weißen Blutkörperchen das biologische Gesetz der Arbeitsteilung der Reaktionsstoffe obwaltet, daß die verschiedenen Arten auf chemisch verschiedene Krankheitserreger reagieren, je nach ihrer Funktion nur bestimmte, ihnen entsprechende Leistungen übernehmen.

Ebenso wie die polymorphkernigen weißen Blutkörperchen wahrscheinlich infolge ihrer eiweißverdauenden Eigenschaft imstande sind, allein oder in Gemeinschaft mit anderen Stoffen Substanzen eiweißartiger Konstitution abzubauen, zu verdauen, so konnte man sich auf Grund der neuerkannten Funktion der lymphocytären Zellen ungezwungen vorstellen, daß diese infolge ihres fettspaltenden Vermögens einen auflösenden, verdauenden Einfluß auf Fettsubstanzen ausüben.

Wir dürfen annehmen, der Wahrheit nahezukommen, wenn wir uns den während der Entzündung sich abspielenden Vorgang der Vernichtung der Krankheitserreger und des Abbaues körperfremder Stoffe überhaupt in großen Umrissen als eine Art von parenteraler Verdauung vorstellen, indem, ähnlich wie im Magendarmkanal die verschiedenen Nahrungstoffe je nach ihrer chemischen Zusammensetzung von verschiedenen Verdauungssäften, so auch hier die verschiedenen Krankheitserreger, je nach ihrer chemischen Konstitution, von verschiedenen, mit differenten Fähig-

keiten begabten Reaktionskörpern allein oder in Kombination abgebaut werden.

Es darf wohl als gesichert gelten, daß die Wirksamkeit der weißen Blutkörperchen im wesentlichen auf ihren fermentativen Eigenschaften beruht, wenn sie sich in ihnen auch nicht erschöpft, sei es, daß diese Fermente wie Drüsensekrete von den Blutkörperchen in die umgebende Flüssigkeit abgegeben werden, sei es, daß sie im Zelleibe selbst ihre Wirksamkeit entfalten, oder daß das Ferment beim Zerfall der Zellen frei wird, oder daß erst durch ein Zusammenwirken dieser Blutkörperchenfermente mit anderen Substanzen der völlige Abbau der Antigene zustande kommt.

Die Frage der Spezifität der reaktiv auftretenden Zellelemente war der experimentellen Beantwortung zugänglich, und konnte auf ihre Richtigkeit auch klinisch bei den betreffenden Krankheiten geprüft werden. Um eine sichere, breite Grundlage für die biologische Bedeutung der Lymphocyten zu schaffen, sollten daher die Hauptfragen vorerst experimentell beantwortet werden.

Ich untersuchte zunächst, ob man durch Injektionen von fettartigen Substanzen experimentell eine Lymphocytenansammlung hervorrufen könne, ob die lipolytischen Lymphocyten auf parenterale Einführung von Fetten, Ölen und Lipoiden gesetzmäßig in Reaktion treten [6]).

Als Versuchstiere für meine Experimente wurden besonders Meerschweinchen und Kaninchen benutzt. Injiziert wurde, z. T. gefärbt mit Sudan III oder Scharlachrot, Mandelöl, Knochenöl, Eigelb, Lecithin in Emulsion und 10proz. Lecithin in öliger Lösung, sowohl in die Brust-, als in die Bauchhöhle; Meerschweinchen erhielten z. B. 1 g interpleural und 2 g intraperitoneal. Das Exsudat wurde alsdann in gewissen Zwischenräumen mittels Glascapillaren entnommen, und auf seinen Zellgehalt, vor allem auf die Art der Zellen, sowie auf das morphologische und färberische Verhalten der einzelnen Zellteile bei der Aufnahme und in den verschiedenen Stadien während der Verarbeitung der Fette geprüft.

In der lebenden Zelle, besonders der mit Fetttröpfchen angefüllten, ist es nicht gut möglich, feinere Veränderungen der Kernstruktur, und besonders ihre Identifizierung als lymphocytäre Elemente nachzuweisen, sondern man ist hier auf die Färbung des fixierten Präparates angewiesen.

Gefärbt wurde zur Kontrolle nach verschiedenen Methoden, mit Hämatoxylin-Eosin, Triacid, mit dem Pappenheimschen Gemisch Methylgrün-Pyronin, nach May-Grünwald, aber allermeist wurde die Giemsafärbung benutzt, die sich am besten bewährte, und auch die schönsten Bilder lieferte. Außerdem wurden zum Zwecke des Studiums der Genese der Exsudatzellen die Auflagerungen, die sich nach den Injektionen von Lecithin in öliger Lösung auf den serösen Häuten besonders der Brusthöhle bildeten, sowie das Netz, die Milz, die Lymphdrüsen und die Leber der vorbehandelten Tiere histologisch untersucht. Die Befunde waren im einzelnen folgende: 4 bis 5 Stunden nach der Injektion ist der Zellgehalt sehr gering, das Fett zu einem Teil emulgiert. Nach 10 bis 12 Stunden trifft man eine größere Anzahl von polymorphkernigen Leukocyten neben einer relativ schon beträchtlichen Menge von einkernigen ungranulierten basophilen Lymphocyten. Letzere haben noch meist die gewöhnliche Form der kleinen Lymphocyten mit großem, fast rundem Kern und schmalem Protoplasmasaum; daneben findet man vereinzelt Typen mit leicht eingebuchtetem Kern (Abb. 2). Nach 24 Stunden sind die Polymorphkernigen auch noch in gewisser Zahl vorhanden, aber die Lymphocyten sind schon absolut deut-

lich vermehrt; man findet bereits eine gewisse Anzahl von Lymphocyten, deren Kern etwas gekrümmt ist, an einer Seite eine etwas tiefere Einbuchtung zeigt, und



Abb. 2.

die einen etwas breiteren Protoplasmasaum besitzen. Einige Lymphocyten haben bereits 1 bis 2 Fetttröpfchen in das Protoplasma aufgenommen; an dieser Stelle pflegt dann gewöhnlich der Zelleib etwas ausgebuchtet zu erscheinen (Abb. 3). Häufig sieht man, was besonders interessant ist, selbst an kleineren und mittleren Lymphocyten ausgesprochene pseudopodienartige Fortsätze, in deren peripheren Teilen phagocytierte Fetttröpfchen sich befinden (Abb. 4).

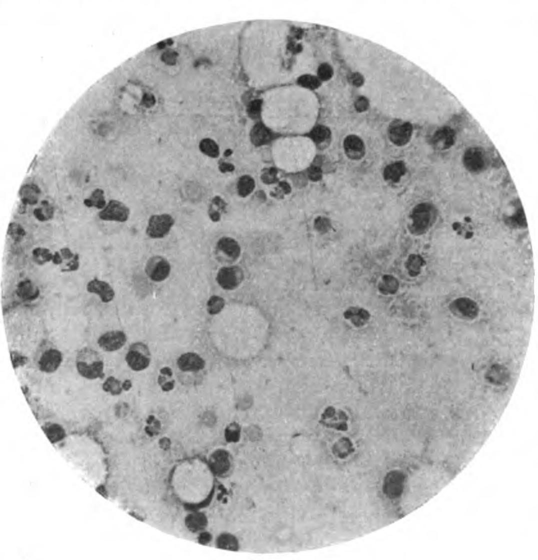


Abb. 3.

Nach $1^1/_2$—2 Tagen ist die Anzahl der Polymorphkernigen sehr zurückgegangen, die einkernigen ungranulierten Basophilen haben sich weiter beträchtlich vermehrt, es findet eine starke Phagocytose von Fetttröpfchen, häufig mittels Pseudopodien, lediglich durch die letzteren Zellen statt, während man in den Polymorphkernigen Fett nicht oder nur ganz ausnahmsweise einmal findet. An den lymphocytären Elementen beobachtet man nun gerade in diesem Stadium gesteigerter Funktion Veränderungen des ursprünglich runden Kernes, man sieht ihn eine ovale,

abgeplattete Gestalt annehmen, die weiterhin eine stärkere Krümmung bis zur Nierenform aufweist, man findet eine, selten auch zwei etwas tiefere Einbuch-



Abb. 4.

tungen, und häufig war die Beobachtung, daß die Fetttröpfchen in der Konkavität des manchmal bis zur Hufeisenform gekrümmten Kernes lagen, von ihm wie umklammert waren. Der Protoplasmaleib ist umfangreicher geworden (Abb. 5).

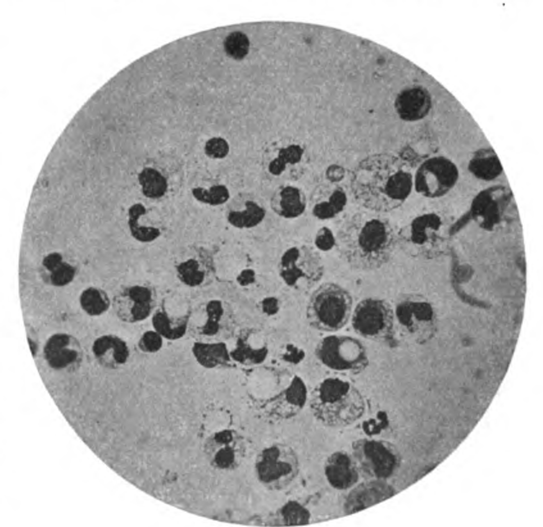


Abb. 5.

Die morphologische und auch tinktorielle Ähnlichkeit dieser Zellen mit Übergangsformen und großen Einkernigen ist sehr stark. Neben diesen Zellen sind auch noch typische kleinere und mittlere Lymphocyten mit rundem Kern und wenig Protoplasma in größerer Anzahl vorhanden. Aber selbst bei stärkerer Einkerbung und Krümmung ist der Kern der Einkernigen immer auffallend dick, plump und grobbalkig, niemals durch dünne Verbindungsfäden getrennt, und, auch abgesehen von den differenten färberischen Merkmlaen des Protoplasmas, schon dadurch von den polymorphen Zellen sofort zu unterscheiden. Das Protoplasma hat an Menge beträchtlich zugenommen, die Zellen sind daher meist viel größer. Öfter findet man in dem Exsudat Gebilde, die abgestoßenen Endothelzellen ähnlich

sehen und die zuweilen leichte Veränderungen ihrer Zellkonturen aufweisen[6a]. Nach 3 bis 4 Tagen ist ungefähr der gleiche Befund zu erheben. Polymorphkernige Zellen sind nur wenig bis vereinzelt zu sehen, an der Aufnahme der Fetttröpfchen sind sie nicht oder nur ganz ausnahmsweise beteiligt, dagegen ist eine starke Phagocytose von seiten der massenhaft vorhandenen lymphocytären Elemente festzustellen. Neben Zellen vom Typus der großen Lymphocyten, die bei großem Protoplasmaleib einen mehr rundlichen, oft exzentrisch gelagerten Kern besitzen, sieht man eine große Anzahl von ungranulierten basophilen einkernigen Zellen mit gekrümmtem, an einer, höchstens zwei Stellen eingebuchtetem, aber immer grobbalkigem, plumpem Kern, ihr Protoplasmaleib ist ziemlich umfangreich, Typen vom Charakter der Übergangsformen und der großen Mononucleären. Zellteilungserscheinungen wurden oft beobachtet, manche Zellen hatten zwei meist ganz runde oder etwas ovale Kerne.

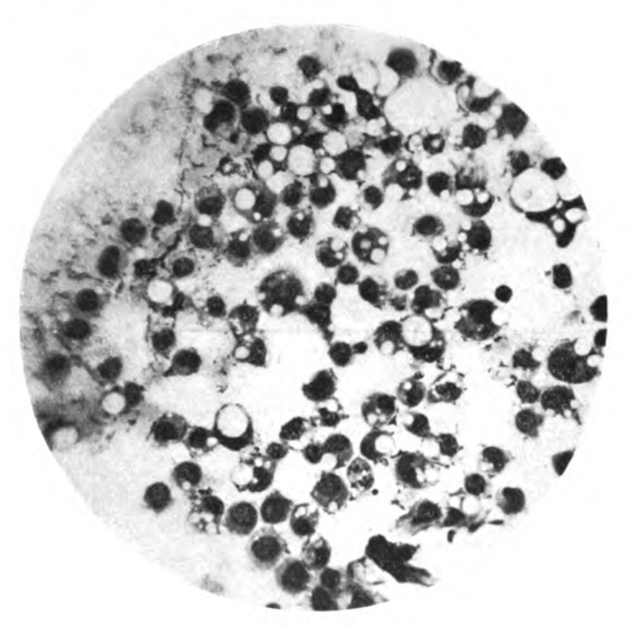


Abb. 6.

Zuweilen konnte wahrgenommen werden, daß nicht bloß das Protoplasma die Fetttröpfchen aufnahm, sondern daß auch der Kern im gefärbten Präparate von hellen, durchsichtigen Stellen wie durchlöchert war. Die Phagocytose pflegt schließlich so stark zu werden, daß ein großer Teil der lymphocytären Elemente mit Fetttröpfchen vollgepfropft ist, und in diesem Zustande ist oft der Kern in abgeplatteter und stark gekrümmter Form exzentrisch, oft ganz am Rande der Zelle gelagert, die Zellen sehen dann den sogen. Fettzellen sehr ähnlich (Abb. 6). Sehr häufig beobachtet man, daß um größere Fetttropfen kranz- oder vielmehr kugelförmig lymphocytäre Elemente, einkernige ungranulierte basophile Zellen gelagert sind, die oft breitleibig aufsitzend, oft mit kürzeren oder längeren Fortsätzen sich der Tropfenoberfläche eng anschmiegend, an ihrer unteren Begrenzung deutlich die Form eines Hohlkugelabschnittes zeigen, und in ihrem Protoplasma mehr oder weniger fein verteilte Fetttröpfchen enthalten. Bei diesen oft starken Formveränderungen der ganzen Zelle, des Kernes und des Protoplasmas spielen außer den aktiven, durch die Funktion bedingten Faktoren auch noch mechanische, durch den gegenseitigen Druck der vielen um die Tropfenoberfläche gelagerten Elemente eine Rolle (Abb. 7 bis 9). Man hat direkt den

Eindruck, daß die lymphocytären Zellen mit ihren Fortsätzen sich an die Fetttropfen fest ansaugen und einzelne Teile in ihren Körper auf-

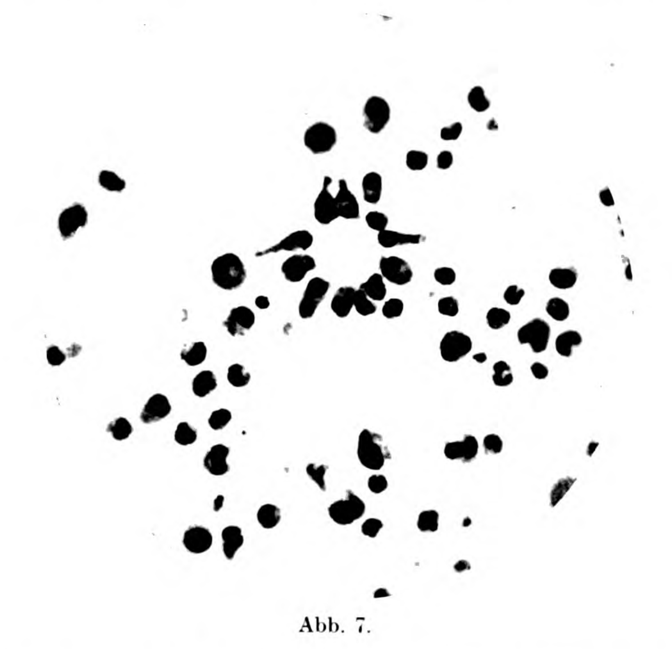


Abb. 7.

nehmen (Abb. 10). Auch Zellen mit mehreren Kernen, riesenzellenähnliche Gebilde, werden nicht selten gefunden. Nach 5 Tagen besteht das Exsudat fast ausschließlich aus einkernigen ungranulierten basophilen Zellen, meist vom Typus der großen Lymphocyten, aber auch kleine Lymphocyten sind in gewisser Anzahl vorhanden; polymorphkernige Leukocyten sind nur ganz vereinzelt oder gar nicht zu sehen. Bei geringer Menge injizierten Öles fängt der Tröpfchengehalt des Zellkörpers um diese Zeit bereits an abzunehmen, die stark eingebuchteten und gekrümmten Kernformen bilden sich zurück, der Kern zeigt wieder eine ovale, der rundlichen sich nähernde Gestalt, liegt aber noch öfter exzentrisch. Am 6. und 7. Tage sind in dem Exsudat gleichfalls fast ausnahmslos lymphocytäre Zellen, und zwar vom meist großen, aber auch wieder in ziemlicher Menge vom kleinen Typus (Abb. 11). Das Protoplasma ist häufig schon leer oder enthält nur noch wenig Fetttröpfchen.

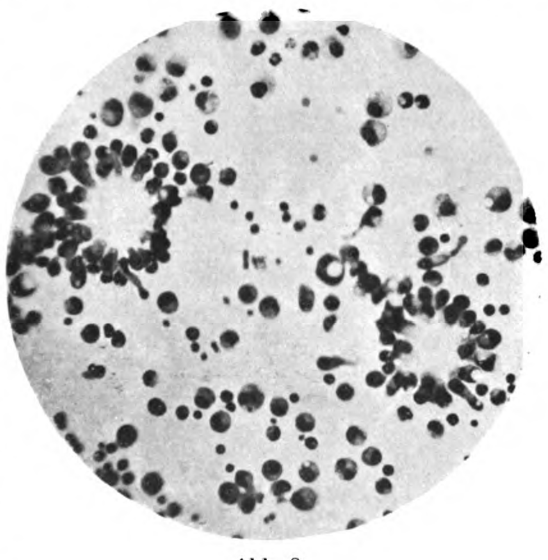


Abb. 8.

ist aber oft noch ziemlich breit. Nach etwa 8 bis 9 Tagen zeigt der Charakter des Exsudates noch weitere Veränderungen, indem jetzt wieder, wie zu Anfang,



Abb. 9.

der Typus der Lymphocyten mit rundem Kern und kleinem, ungranuliertem basophilem Protoplasma überwiegt, neben einer geringeren Anzahl von Zellen

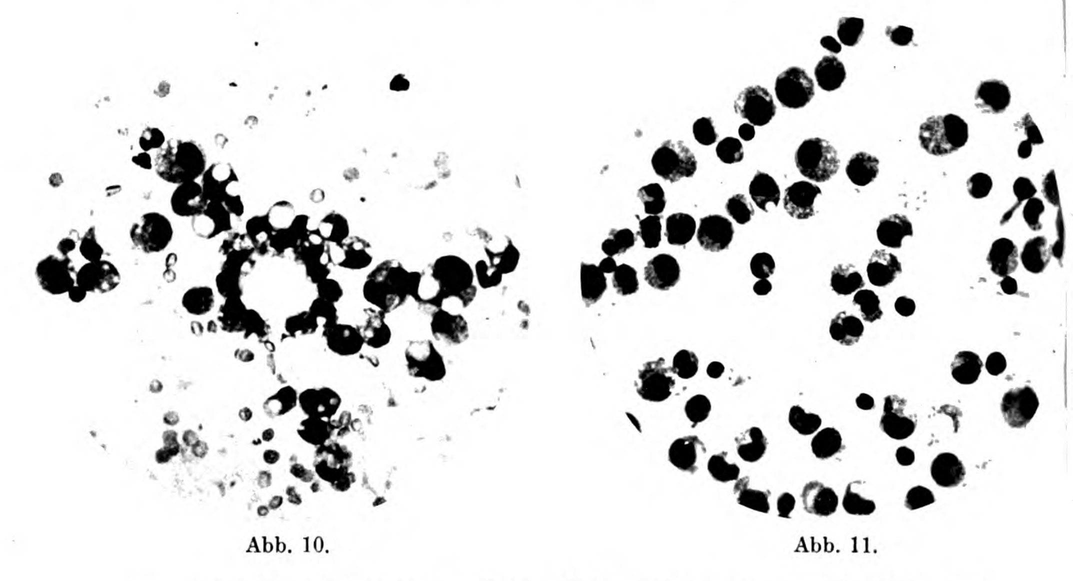


Abb. 10. Abb. 11.

vom großen Lymphocytentypus; Fetttröpfchen sind fast ganz aus den Zellen verschwunden. Auch hier sieht man außerdem Elemente, die desquamierten Enthodelzellen ähnlich sind. Auf der Höhe der Tätigkeit erscheint die Färbbarkeit der

ganzen Zelle, sowohl des Kernes, wie des Protoplasmas, bei gewissen Färbemethoden etwas weniger intensiv als im Zustande der Ruhe; die Unterschiede sind aber nicht wesentlich. Die Zellen wiesen ferner bei sehr gesteigerter Funktion eine leichtere Verletzlichkeit ihres Körpers auf, so daß sie bei Zerrungen, Quetschungen hin und wieder Zerfallserscheinungen zeigten; bei der Technik der Ausstrichpräparate muß hierauf Rücksicht genommen werden.

Ich konnte also tatsächlich im einzelnen nachweisen, daß nach Injektionen von Ölen oder Lecithin in die Brust- oder Bauchhöhle von Tieren Exsudate erzeugt werden, die ungemein reich an Lymphocyten sind, die die emulgierten Tröpfchen in Massen in ihren Zelleib aufnehmen und dort verdauen bzw., wie weiter festgestellt wurde, besonders in Lymphdrüsen und Milz weiterführen; in den Exsudaten ist eine Lipase nachweisbar, und zwar früher als im Serum.

Nach mehrfacher Vorbehandlung mit der gleichen öligen Substanz gewinnen sowohl die lymphocytenreichen Exsudate, wie die Bildungsstätten der Lymphocyten, die Lymphdrüsen und die Milz, in geringerem Grade auch das Blutserum, ein erhöhtes Fettspaltungsvermögen, das, wenn auch nicht spezifisch, so doch in besonders starkem Maße gegen das zur Vorbehandlung benutzte Fett gerichtet ist.

Die bei meinen Untersuchungen der Beziehungen zwischen der parenteralen Einführung von fett- und lipoidartigen Substanzen und dem reaktiven Auftreten von lymphocytären Elementen festgestellten bemerkenswerten gesetzmäßigen morphologischen Veränderungen am Kern und am Protoplasma dieser Zellen sind imstande, eine Klärung einschlägiger ungelöster biologischer Fragen eindeutig herbeizuführen. Bei der systematischen Beobachtung des morphologischen und färberischen Verhaltens der Exsudatzellen vor der Aufnahme der emulgierten Fetttröpfchen, und in den verschiedenen Phasen des Aufnahme- und Verdauungsprozesses innerhalb dieser Zellen konnten bisher unbekannte, aber charakteristische und stets in gleicher Weise sich wiederholende Veränderungen an den einzelnen Bestandteilen der Zellelemente wahrgenommen werden, die typisch waren für das jeweilige Funktionsstadium der Zelle, einerseits für den Zustand der Ruhe, und andererseits für die verschiedenen Phasen der Zelltätigkeit. Sie erinnern, abgesehen von manchen neuen Befunden, prinzipiell an ähnliche Erscheinungen, die bei anderen sezernierenden, allerdings fixen Organzellen festgestellt sind. Heidenhain[7]) hatte beobachtet, daß in den Speicheldrüsenzellen usw. die Kerne im Zustande der Ruhe und der angestrengten Arbeit wesentliche Verschiedenheiten aufweisen. Veränderungen des Zellkerns sind auch in den sezernierenden Zellen von insektenfressenden Pflanzen[8]) und bei Infusorien[9]) festgestellt worden, ferner an den Ganglienzellen verschiedener Tiere nach starker Tätigkeit[10]), und ebenso sind in der Milchdrüse morphologische Zellveränderungen zwischen Ruhe und Tätigkeit beobachtet worden[11]). Auf die Arbeiten Haberlands bezüglich Gestaltsveränderungen des Kerns bei Pflanzen-, bzw. Korschelts bei Tierzellen sei hier nur hingewiesen.

Man könnte vielleicht den Einwurf erheben, daß es sich bei den geschilderten Beobachtungen gar nicht um gesetzmäßige morphologische Veränderungen zu handeln braucht, die durch den Funktionszustand der Zellen bedingt sind, sondern daß vielleicht beginnende Degenerationserscheinungen am Kern und am Protoplasma vorliegen. Gegen diese Auffassung spricht aber, abgesehen von dem Aussehen und der Färbbarkeit der Zellen, vor allem der Umstand, daß man innerhalb der Körperhöhle einen zyklischen Ablauf der Zellveränderungen, wenn auch nicht an demselben Zellindividuum, so doch an den Zellgruppen beobachten kann, und zwar von ihrer ursprünglichen Ruhegestalt mit dem runden Kern und dem schmalen Protoplasma, übergehend in den Zustand der Tätigkeit mit den beschriebenen Kern- und Protoplasmaveränderungen, und zurückkehrend zur Ausgangsform, dem runden Kern und dem schmalen Protoplasma, daß also auf die beschriebenen Veränderungen nicht der definitive Zerfall der Zellen, sondern vielmehr eine Rückkehr zur Norm, zur Ruhegestalt folgt. Ebensowenig haben diese morphologischen Differenzierungen mit beginnenden Zellteilungen zu tun, die ein ganz anderes Aussehen darbieten. Man könnte ferner daran denken, daß die Kernveränderungen nicht aktiv, sondern passiv, rein mechanisch durch Verdrängung des Kerns infolge der in die Zelle aufgenommenen Fetttröpfchen hervorgerufen seien; allein es ist nicht gut anzunehmen, daß die Konsistenz des Kerns eine so geringe sei, daß er den Fetttröpfchen nachgibt, zumal man beobachten kann, daß besonders im Beginn der Tätigkeit die Zellen starke Biegungen oder Krümmungen des Kernes aufweisen, wo nur ein oder wenige kleine Fetttröpfchen, noch dazu räumlich vom Kerne getrennt, in ihrem Körper sich befinden. Am ehesten wäre diese sehr geringe Möglichkeit noch bei den prall gefüllten, Fettzellen ähnlichen Lymphocyten zu erwägen.

Die Tatsache, daß man imstande ist, durch Injektionen von Substanzen bestimmter chemischer Konstitution, von Fetten und Lipoiden in die Brust- und Bauchhöhle von Tieren chemotaktisch lymphocytäre Exsudate gesetzmäßig zu erzeugen, während die polymorphkernigen Leukocyten, die nach Injektion eiweißartiger Substanzen in Massen auftreten, hier nur in verschwindender Minderheit, und auch nur zuerst für kurze Zeit vorhanden sind, daß ferner elektiv nur diese lymphocytären Elemente und nicht die polymorphkernigen, die Fettropfen, oft mit Hilfe pseudopodienartiger Fortsätze phagocytieren und in ihrem Körperinnern verdauen, kann als ein experimenteller Beweis gelten für das, wie wir noch weiter zeigen werden, allgemeingültige biologische Gesetz, daß auf Antigene fettartigen Charakters die Lymphocyten reagieren. Inwieweit noch physikalisch-chemische Momente, Änderungen der Oberflächenspannung usw. mitspielen, bleibe hier unerörtert. Es konnte weiter festgestellt werden, daß zwar eine Wandlungsfähigkeit des Kernes und des Protoplasmas dieser Zellen je nach ihrem Funktionszustande innerhalb gewisser Grenzen möglich ist, daß aber trotzdem die Lymphocyten stets ihren spezifischen lymphocytären Charakter auch morphologisch beibehalten, daß sie niemals in polymorphkernige granulierte neutrophile Zellen übergehen, sondern daß tatsächlich die Lymphocyten in anatomischer, färberischer und auch in funktioneller Beziehung ein von den Leukocyten vollkommen verschiedener Typus sind; innerhalb der Gruppe der Lymphocyten bilden aber die kleinen und großen Formen mit rundem, gebogenem und eingekerbtem, zentral oder

exzentrisch gelegenem Kern und ungranuliertem basophilem Protoplasma, also auch die den Übergangsformen und großen Mononucleären ähnlichen Zellen biologisch eine zusammengehörige Einheit, deren in einer gewissen Breite vorhandene morphologische Veränderlichkeit und Verschiedenheit an Kern und Protoplasma nur durch den jeweiligen Funktionszustand bedingt ist, und infolgedessen kein trennendes Merkmal innerhalb der großen Gruppe der funktionell gleichgearteten einkernigen ungranulierten basophilen Zellen darstellt. Die Frage der prinzipiellen Trennung der Lymphocyten von den Leukocyten erscheint nunmehr endgültig gelöst, die der Bewegungsfähigkeit, der Pseudopodienbildung, der phagocytären Eigenschaften auch der kleinen Lymphocyten im positiven Sinne entschieden.

Nicht bloß jener engbegrenzte Typus von weißen Blutzellen, den Ehrlich als Lymphocyten, als kleine und große Lymphocyten bezeichnet, ist als solcher anzusehen, sondern vom entwicklungsgeschichtlichen, und vor allem vom biologisch-funktionellen Standpunkte sind auch jene Zellen zur großen Gruppe der Lymphocyten bzw. Lymphocytenabkömmlinge zu rechnen, die gewöhnlich als Übergangsformen, als große Einkernige, ferner als Plasmazellen bezeichnet werden. und wahrscheinlich auch die Polyblasten ähnlichen Zellen. Ich bin mir wohl bewußt, daß diese Zellgruppe in ihrer Gesamtheit rein anatomisch keine scharf begrenzte ist, daß sie aber auch, und das liegt in der Natur dieser sezernierenden Zellen, überhaupt morphologisch nicht so eng wie bisher zu umgrenzen ist. Entwicklungsgeschichtlich und funktionell gehören alle diese Zellen zu einer großen Kategorie; die rein anatomische Auffassung und scharfe Begrenzung im bisherigen Sinne ist aus dem Grunde nicht richtig und auch nicht möglich, weil eben die morphologische Beschaffenheit der einzelnen Zellbestandteile sich innerhalb der genannten Grenzen je nach der Ruhe oder Tätigkeit der Zelle ändert, weil die Gestalt des Kernes und Protoplasmas Hand in Hand geht mit der schwächeren oder stärkeren funktionellen Inanspruchnahme der Sekretionszellen, und sich ihr entsprechend wandelt. Wollte man bei den lymphocytären Zellen diese anatomisch strenge Trennung nach einer bestimmten Größe des Protoplasmas und einer bis auf die kleinsten Feinheiten sich erstreckenden Gleichheit des Kernes durchführen, so müßte man folgerichtig auch bei anderen sezernierenden, wenn auch fixen Zellen dasselbe Prinzip anwenden und erklären, daß z. B. die ruhende und tätige Speicheldrüsenzelle usw. voneinander verschiedene Typen sind, weil auch sie nicht unerhebliche Änderungen im Aussehen des Kernes und des Protoplasmas zeigen, was doch wohl keinem in den Sinn kommen würde.

Auch die sogenannten reticulo-endothelialen Zellen stehen nicht bloß entwicklungsgeschichtlich mit den Lymphocyten in engster Beziehung, gehen ineinander über, bzw. bilden sich auseinander — die ersten Endothelzellen und die ersten Blutzellen sind Mesenchym-

zellen, also gleichen Ursprungs —, sondern zeigen auch funktionell sehr verwandte, z. T. gleiche Eigenschaften. Die alte Lehre Metschnikoffs von den Makrophagen und Mikrophagen, wenigstens soweit es sich um die Hämo- und Lymphophagen handelt, hat im Prinzip insofern eine gewisse Ähnlichkeit mit meinen Befunden, als es sich tatsächlich um zwei mit spezifischen, andersartigen fermentativen Eigenschaften begabte, völlig voneinander getrennte Zellgruppen handelt, deren funktionelle Unterscheidungsmerkmale und biologische Verschiedenartigkeit, sowie deren Ursache und Wesen Metschnikoff allerdings nicht erkannte. Die Mikrophagen entsprechen im wesentlichen den polymorphkernigen neutrophilen granulierten, proteolytischen Leukocyten, ein großer Teil der sogenannten Makrophagen den bei ihrer Funktion morphologisch veränderlichen, lipolytischen Lymphocyten, also Lymphocytenabkömmlingen. Auch die kleinen und mittleren Lymphocyten haben, was Metschnikoff und auch Ehrlich nicht erkannten, bzw. leugneten, phagocytäre Eigenschaften und amöboide Beweglichkeit, sie strecken Pseudopodien aus, ergreifen Fetttröpfchen usw., und wandeln sich während und infolge ihrer Tätigkeit morphologisch um. Die Auffassung Metschnikoffs, daß die Mikrophagen bakterieide, die Makrophagen hämolytische Eigenschaften besitzen, und nur bei „chronischen" Infektionskrankheiten auftreten, ist in dieser Form und Deutung nicht richtig; der wirkliche Unterschied beruht, wie wir weiter unten sehen werden, nach unseren Untersuchungsergebnissen auf der lipolytischen Wirkung des Teiles der Makrophagen, die den lymphocytären Elementen entsprechen, und die, chemotaktisch angelockt, gegenüber lipoiden Antigenen in Aktion treten, während die Mikrophagen die Reaktionszellen gegen eiweißartige Erreger sind.

Wenn auch einige Autoren darüber berichtet haben[12]), daß nach Injektionen gewisser Stoffe ein lymphocytenreiches Exsudat zustandekommt, so ist das gesetzmäßige Auftreten einer Lymphocytose, ihre elektive Chemotoxis nach Einverleibung von Substanzen bestimmter chemischer Konstitution, und die biologische Bedeutung dieser Lymphocytose bisher nicht erwiesen worden, und konnte auch erst nach der Erkenntnis der lipolytischen Funktion der Lymphocyten aufgedeckt werden. Jetzt wissen wir, daß in das wunderbare Getriebe der Abwehrstoffe des Organismus die Lymphocyten als spezielles Reagenz auf Fette eingestellt sind.

Um einen Einblick in die Entstehung der Exsudatzellen zu gewinnen, habe ich die Auflagerungen, die sich besonders nach den intrapleuralen Injektionen von Lecithin in öliger Lösung auf der Serosa bildeten, sowie das Netz, die Drüsen, Milz und Leber histologisch untersucht. Die Befunde bei den Auflagerungen erscheinen um so bemerkenswerter, als es sich hier um ein Untersuchungsobjekt handelt, das die in Betracht kommenden Bestandteile fast isoliert, ohne störende Nebenelemente enthält, also eine eindeutigere Beobachtung zuläßt. Ich konnte ebenfalls das, was auch andere Autoren schon beschrieben haben[13])

(Widal, Orth, Hirschfeld, Schridde, Schwarz u. a.) feststellen, daß die Lymphocyten nicht, wie Ehrlich annahm, nur passiv aus-

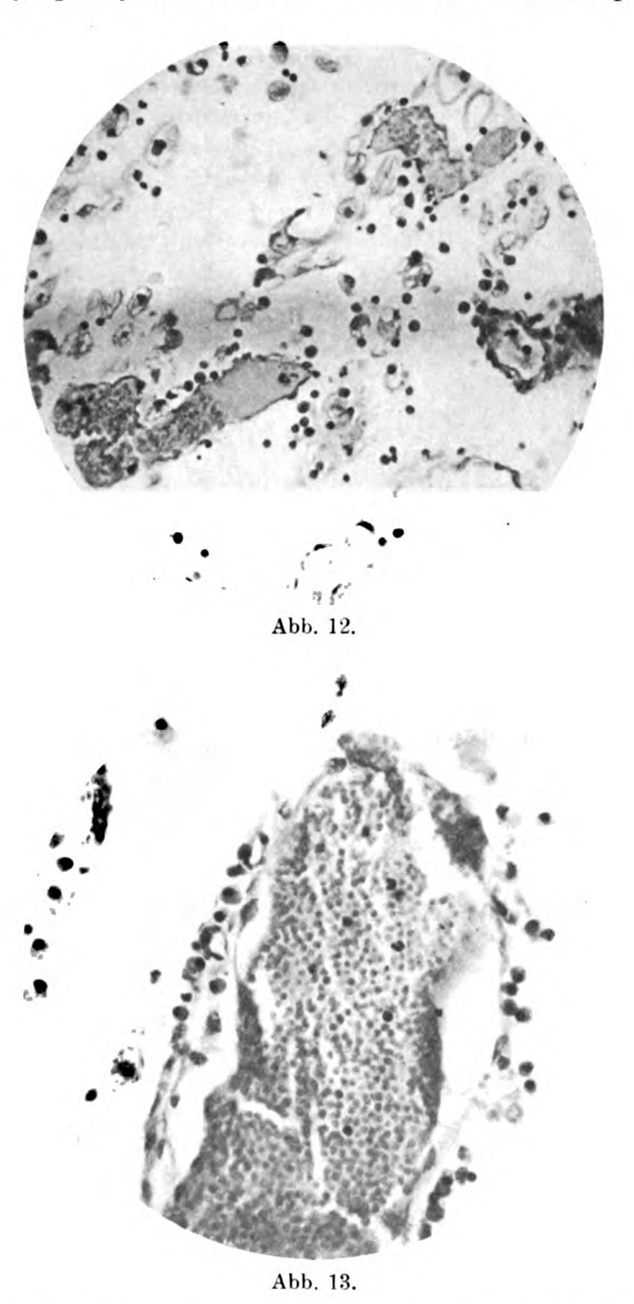


Abb. 12.

Abb. 13.

geschwemmt werden, sondern aktiv aus den Gefäßen in die Gewebe auswandern (Abb. 12), ich konnte Lymphocyten in der zufällig abgehobenen Gefäßwand steckend nachweisen (Abb. 13). Ich fand

ferner in dem freien Exsudat, daß sie Protoplasmafortsätze ausstrecken, kürzere und längere, schmälere und breitere, mit denen sie Fetttröpfchen phagocytieren, daß sie sich mit einem größeren oder kleineren Teil ihres Zelleibes eng der Kugelform größerer Fetttröpfchen anschmiegen, deren Teilchen sie in sich aufnehmen, daß sie sich also aktiv bewegen, Lokomotions- und Phagocytierfähigkeit besitzen. Nach den Injektionen von Lecithin in öliger Lösung treten aus den in die Beläge hineingewachsenen jungen Gefäßen. wie wir noch weiter unten sehen werden, und aus den Gefäßen des Netzes unvergleichlich viel mehr einkernige Lymphocyten als polymorphkernige Leukocyten aus, weil Fette eben ein elektives Anlockungsvermögen auf die Lymphocyten besitzen; es ist also zum mindesten

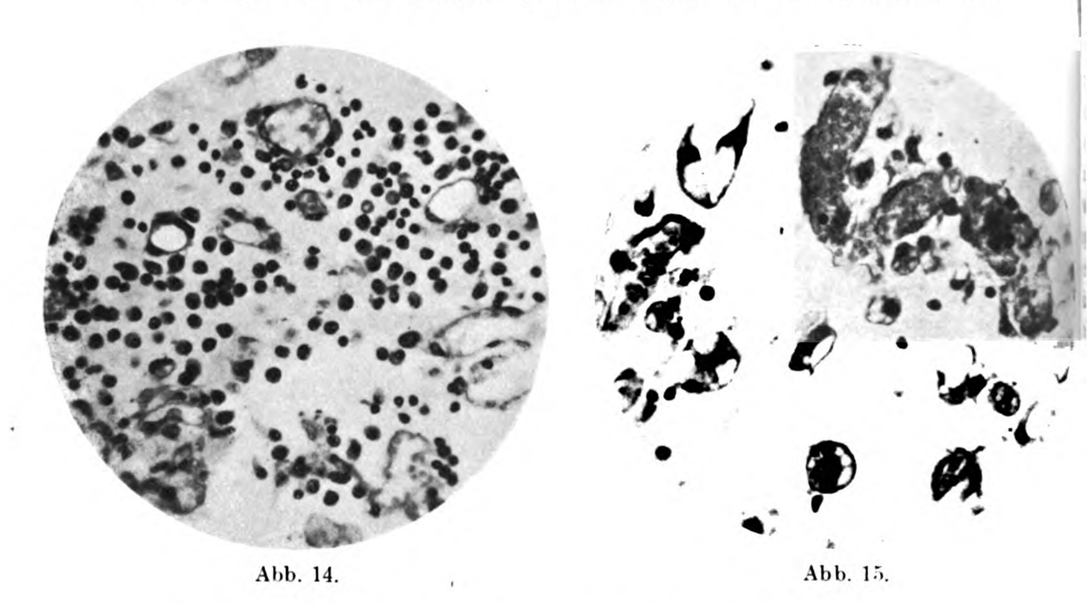


Abb. 14. Abb. 15.

ein sehr großer Teil der einkernigen Exsudatzellen hämatogenen Ursprungs. Ich konnte aber neben einem oft massenhaften Auswandern von einkernigen weißen Blutkörperchen aus den Gefäßen. und einer haufenweisen Umlagerung der neugebildeten Gefäße mit diesen Zellen (Abb. 14) beobachten, daß Adventitiazellen zu einem Teil noch an der Gefäßwand hingen, zu einem Teil von ihr losgelöst waren (Abb. 15); es läßt sich allerdings nicht immer ausschließen, daß diese Zellen sich nicht umgekehrt den Gefäßwänden anlegen. Diese ursprünglichen Adventitiazellen sieht man dann in einiger Entfernung von den Gefäßen in beträchtlicher Anzahl und veränderter Gestalt wieder. sie haben ein mehr gequollenes Aussehen. eine fast rundliche Form mit vakuolärem Protoplasma und chromatinärmerem, weniger intensiv färbbarem Kern und besitzen phagocytäre Eigenschaften. Sie unterunterscheiden sich zunächst deutlich von den einkernigen weißen Blutkörperchen, die z. T. noch in dem Gefäßraum vorhanden sind, z. T.

direkt in der Gefäßwand stecken, teils außerhalb der Gefäße näher oder ferner dem Gefäßrohr in größeren Mengen liegen, dadurch, daß letztere vorerst einen kreisrunden, sehr stark färbbaren Kern und einen kleinen gleichmäßig gefärbten Protoplasmaleib besitzen. In etwas weiterer Entfernung von den Gefäßen haben aber auch diese Lymphocyten ihre Gestalt verändert, der Kern bleibt zwar zunächst noch der gleiche, er liegt aber öfter etwas exzentrisch, und schon jetzt sieht man manchmal in dem noch kleinen Lymphocytenleibe Fetttröpfchen eingelagert, wobei dann öfter eine Abplattung bzw. leichte Krümmung des Kerns beobachtet wird, später wird der Protoplasmasaum breiter.

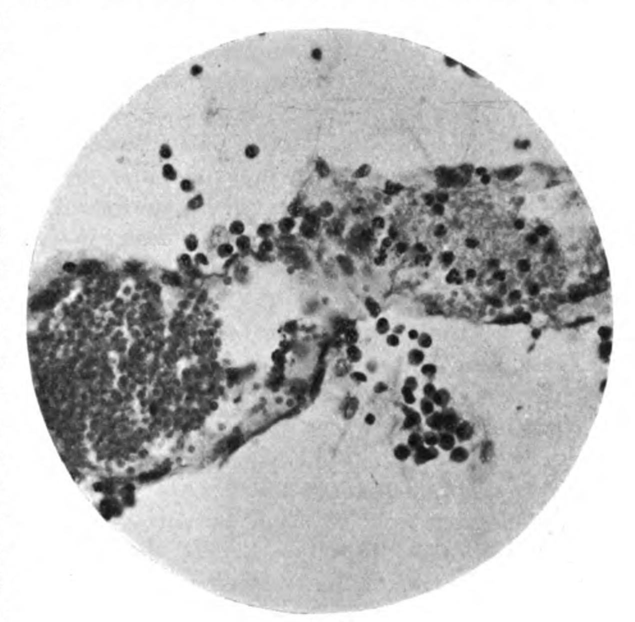


Abb. 16.

Auch die kleinen Lymphocyten haben also, was wir häufig konstatieren konnten, amöboide Beweglichkeit und phagocytäre Fähigkeiten. Da die Emigration aus den jungen Gefäßen eine fast ausschließlich lymphocytäre ist, während innerhalb derselben Gefäße gleichzeitig viele polymorphkernige Zellen liegen, die sonst am häufigsten und leichtesten, hier aber nicht auswandern (Abb. 16 und 17), so ist dadurch, meines Wissens zum erstenmal, die chemotaktische elektive Einwirkung der injizierten

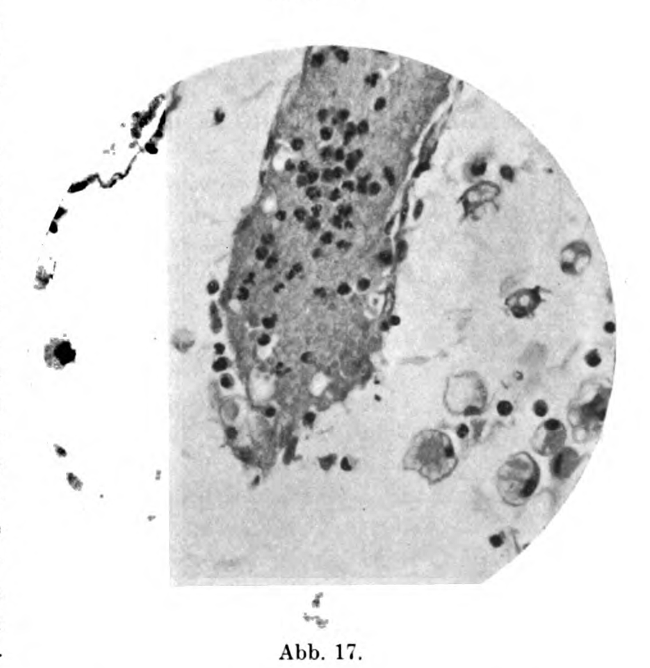


Abb. 17.

Fettsubstanz gerade auf die lymphocytären Elemente eindeutig und zwingend erwiesen. In dem Exsudate sieht man außerdem Zellen, die teils ohne weiteres als abgestoßene Endothelien zu erkennen sind, teils gewisse Änderungen ihrer äußeren Begrenzungsfläche erlitten haben, die sie den lymphocytären Elementen zwar ähnlicher machen, aber doch meist eine Unterscheidung zulassen.

Wenn bei künstlich aleukocytär gemachten Tieren nach Entzündungsreizen im Exsudat vom Endothel herstammende Zellen auftreten, die den Lymphocyten in gewisser Weise ähnlich sehen, so ist das selbstverständlich durchaus kein Beweis dafür, daß die unter natürlichen Verhältnissen beobachteten lymphocytären Exsudatzellen nicht hämatogenen, sondern auch endothelialen Ursprungs sind. Abgesehen davon, daß die Experimente ganz unnatürlichen, gekünstelten Zuständen entsprechen, die unter biologischen Umständen niemals vorkommen, kann ihr Ergebnis nur dafür sprechen, daß lymphocytenähnliche Gebilde auch von Endothelien abstammen können, was ohnehin bekannt war. Lymphocyten können natürlich aus den Blutgefäßen nicht auswandern, wenn sie nicht darin sind; daß sie es aber unter physiologisch-pathologischen Verhältnissen tun, ist unwiderleglich nachgewiesen. Mit demselben Rechte müßte man folgern, daß auch die polymorphkernigen Leukocyten von den Endothelien abstammen, weil bei aleukocytären Tieren auch auf solche Entzündungsreize, die sonst eine typische Polynucleose hervorrufen, diese endothelialen Zellen auftreten.

Kurz zusammengefaßt sind die wesentlichsten Resultate dieser Untersuchungen, daß die Fette und Lipoide eine elektive chemotaktische Anziehung auf die auch innerhalb der Gefäße befindlichen lymphocytären Elemente ausüben, daß nur diese und nicht die Leukocyten auswandern, und die Fetttröpfchen in ihren Körper aufnehmen und dort verarbeiten, bzw. besonders in die Lymphdrüsen und die Milz weiterführen, daß die Lymphocyten die Fähigkeit besitzen, dem chemotaktischen Reize folgend aktiv aus den Gefäßen zu wandern, Protoplasmafortsätze auszustrecken, mit denen sie die Fetttröpfchen erfassen und phagocytieren, daß sie sich größeren kugelförmigen Fettropfen mit einem Teile ihres Zellkörpers dicht anlagern, und dort selbst Hohlkugelform annehmen, daß sie also amöboide Beweglichkeit, Ortsbewegungen und Phagocytierfähigkeit haben, und daß bei der Aufnahme und Verarbeitung dieser Fettstoffe, also während der einzelnen Stadien des Funktionsvorganges, in dem Zelleibe gesetzmäßige Veränderungen an dem Zellkern und dem Protoplasma festzustellen sind. Diese Veränderungen, Abplattungen, Krümmungen, Einkerbungen, exzentrische Lagerung des Kerns, Größerwerden des Protoplasmas bei der Tätigkeit, und Rückkehr zur runden Form des Kerns mit geringem Protoplasma in der Ruhe spielen sich indessen nur innerhalb gewisser Grenzen ab, stets

behalten die Lymphocyten ihre sonstigen charakteristischen Hauptmerkmale bei, und niemals finden Übergänge des lymphocytären Typus in den des leukocytären statt. Ob die Lymphocyten neben den fettspaltenden Eigenschaften auch synthetisierende besitzen, müssen erst besondere Untersuchungen lehren.

Die Gruppe der Lymphocyten ist weiter zu fassen als Ehrlich es getan hat; auch die Übergangsformen und mononucleären Zellen, die charakterisiert sind durch einen zwar gekrümmten und etwas eingebuchteten, aber niemals polymorphen Kern und durch ein ungranuliertes basophiles Protoplasma, sind funktionell zur Gruppe der lymphocytären Elemente zu rechnen, da man feststellen kann, daß Zellformen mit diesen morphologischen und färberischen Kennzeichen sich aus bzw. zu typischen Lymphocyten umbilden können. Der größte Teil der Exsudatzellen nach Öl- bzw. Lipoidinjektionen ist hämatogenen Ursprungs, ein Teil stammt von Adventitiazellen ab, und nur ein geringer Teil ist endothelialer Herkunft.

Wenn man also Lecithin oder Öl in die serösen Höhlen von Tieren einspritzt, so entsteht eine entzündliche Exsudation, deren celluläre Elemente, chemotaktisch angelockt, fast ausschließlich lipolytische einkernige weiße Zellen sind, die die Fette in sich aufnehmen, verarbeiten, und deren Lipase, wie nachgewiesen wurde, nach mehrfacher gleichartiger Vorbehandlung sich speziell, bzw. besonders stark gegen das betr. Lipoid einstellt, daß weiterhin die lymphocytenreichen Exsudate, Lymphdrüsen und Milz, oft auch das Serum ein erhöhtes Fettspaltungsvermögen gewinnen, daß eine Ausflockung von Lecithin entsteht, das sich, manchmal mit fibrinösen Beimengungen, als bröcklige, klumpige Masse von gelblicher bis gelblich-brauner Farbe auf den serösen Häuten niederschlägt. In diese Masse dringen hauptsächlich einkernige Zellen ein, es wachsen Gefäße hinein, und aus diesen wandern fast ausschließlich Lymphocyten aus, die dann im Laufe der Zeit gewisse Veränderungen ihrer Zellstruktur durchmachen, so daß schließlich das ganze Substrat mikroskopisch von einer Zellwucherung durchsetzt ist, die zu einem großen Teil aus typischen lymphocytären Zellen besteht, dem öfter mehrkernige Gebilde und adventitiale sowie endotheliale Zellen beigemengt sind, und das auch eine reichliche Anzahl Zelltypen enthält, die, von Lymphocyten abstammend, Veränderungen plasmacellulärer und polyblastenähnlicher Art aufweisen.

Der Organismus paßt nicht bloß, was wir aus der Immunitätsforschung wissen, seine humoralen Gegenstoffe genau der jeweiligen chemischen Eigenart des Antigens an, er ist nicht nur imstande, die Antikörper des Serums spezifisch oder innerhalb gewisser, meist enger Grenzen auf sie einzustellen, sondern es formen sich hierbei auch die Reaktionszellen selbst um. Wir kommen auf diesen wichtigen Gegenstand später ausführlich zurück. Während des Vor-

behandlungs- und Immunisierungsprozesses sehen wir, daß im Serum Stoffe auftreten, die vorher nicht vorhanden, bzw. nicht in dieser besonderen Art und Menge vorhanden waren, die sich spezifisch oder nahezu spezifisch gegen die Krankheitsnoxe einstellen. Bei der cellulären Reaktion können wir nachweisen, daß mit der Bildung bzw. Absonderung der schließlich den Reaktionszellen entstammenden spezifischen Antistoffe auch rein morphologische Veränderungen dieser Zellen Hand in Hand gehen, und zwar derart, daß die Lymphocyten bei der chemischen Einstellung ihrer Lipase gegen das toxische oder infektiöse Lipoid gleichzeitig auch ihre morphologische Gestalt, Kern und Protoplasma, als Ausdruck ihres veränderten Zellchemismus innerhalb gewisser Grenzen ändern.

3. Beziehung der Lymphocyten zur Hämagglutination und Hämolyse. Entstehung der Spezifität.

Eine weitere Bestätigung, Ergänzung und Vertiefung erhielten unsere Anschauungen über Lipoide als Antigene, und Lymphocyten, Lipasen als Antikörper durch unsere Beobachtungen beim Studium der Hämagglutination und Hämolyse[14]).

Wenn auch durch die grundlegenden Untersuchungen Ehrlichs und seiner Mitarbeiter gute allgemeine Vorstellungen über den Mechanismus und das Zustandekommen der Hämagglutination und der Hämolyse ermöglicht wurden, so sind doch positive Kenntnisse und ein wirkliches Verständnis des biologischen Geschehens bei diesen Prozessen nur in geringem Maße gewonnen worden. Die allermeisten Fragen waren weiter ungelöste Rätsel geblieben, und harrten noch einer befriedigenden Beantwortung. Insbesondere sind es folgende Punkte, von deren experimentell gesicherter Feststellung ein eigentliches Verständnis der bei der Hämagglutination und der Hämolyse sich abspielenden Vorgänge abhängt. Wir sind noch im unklaren darüber, welche Substanz überhaupt als Antigen wirkt, wir wissen nicht, woher die Antikörper stammen, welcher Art der Prozeß der Antikörperbildung ist, und in welcher Weise sie wirken. Ferner ist das Phänomen der spezifischen Einstellung der Antikörper auf das Antigen ein vollkommen rätselhaftes, dessen Erkenntnis nicht bloß für diese Vorgänge, sondern auch für die Immunitätsforschung überhaupt sehr wichtig und bedeutungsvoll wäre.

In den folgenden Untersuchungen, die zu diesen Fragen Beiträge liefern, wird versucht, das Wesen und den Ursprung der Hämagglutination und der hämolytischen Erscheinungen sowie die Entstehung der Spezifität unserem Verständnis näher zu bringen.

Ich möchte die Ergebnisse der im Kaiser Wilhelm-Institut für experimentelle Therapie in Dahlem angestellten Untersuchungen etwas genauer schildern, weil sie nicht bloß für diesen speziellen Fall, sondern für viele Fragen der Immunitätsforschung überhaupt von wesentlicher Bedeutung sind, und weil die Kenntnis der feineren Vor-

gänge bei diesen Prozessen für das Verständnis vieler klinischer Befunde notwendig ist.

Wenn einer weißen Maus 1/2 ccm einer 5proz. Aufschwemmung von roten Hammelblutkörperchen, die meist benutzt wurden, oder auch Rinder-, Meerschweinchen- oder Kaninchenblutkörperchen in die Bauchhöhle eingespritzt wird, so bildet sich als Reaktion darauf nach etlichen Stunden ein seröser Erguß und eine Leukocytose, und zwar tritt zuerst eine Vermehrung der polymorphkernigen weißen Blutkörperchen ein; aber schon nach 20 bis 24 Stunden sind die einkernigen ungranulierten basophilen Zellen, neben kleinen, meist der Typus der großen Lymphocyten, beträchtlich vermehrt, und von da ab bei weitem in der Überzahl. Ob alle diese Zellen hämatogenen oder auch anderen Ursprungs sind, bleibe hier dahingestellt; funktionell sind sie gleichgeartet. Wie man bei der Untersuchung eines Tropfens, mittels einer Capillarröhre entnommenen Bauchhöhlenflüssigkeit auf dem Objektträger feststellen kann, sind in den ersten 16 bis 18 Stunden die roten und weißen Blutkörperchen auch mikroskopisch gleichmäßig vermischt, und lassen kaum eine Einwirkung aufeinander erkennen. Gefärbt wurde fast ausschließlich nach Giemsa, daneben nach May-Grünwald, und zur Kontrolle mit dem Pappenheimschen Gemisch Methylgrün-Pyronin. Etwa 24 Stunden nach der ersten Injektion sieht man unter dem Mikroskop, daß rote Blutkörperchen sich den einkernigen weißen anlagern, oft sind diese bereits zur Hälfte, und in den nächsten Stunden vollständig von den roten wie von einem Kranz umlagert, sie werden alsdann in das Zellinnere der einkernigen weißen aufgenommen und in dem Zelleibe allmählich verdaut. Die kranzförmige Umlagerung und Phagocytose ist in der nächsten Zeit noch augenfälliger unter dem Mikroskope nachweisbar. Die roten Blutkörperchen werden von der Bauchhöhle aus zum Teil in die Milz, in die Lymphdrüsen und in die Leber überführt. So gut wie ausnahmslos ist der Mittelpunkt, um den sich die Erythrocyten kreis- bzw. kugelförmig scharen, ein weißes Blutkörperchen, und zwar, wie die Färbung ergibt, ein einkerniges ungranuliertes basophiles; um polymorphkernige Leukocyten werden derartige Lagerungen von roten nicht beobachtet. Natürlich findet man in größeren Ballen von weißen Blutzellen auch polynucleäre eingestreut, aber um letztere allein sieht man die Erythrocyten nicht gelagert.

Wenn man nach 2 bis 3 Tagen einen Tropfen Bauchhöhlenflüssigkeit eines mit Hammelblut vorbehandelten Tieres auf dem Objektträger mit einem Tropfen 5proz. Hammelblutes zusammenbringt und leicht vermischt, so beobachtet man mikroskopisch eine schwache An- und Umlagerung der einkernigen weißen Blutkörperchen mit den herumschwimmenden Erythrocyten, eine Erscheinung, die in den nächsten 4 bis 5 Tagen wesentlich zunimmt, so daß dann manche Einkernige wie mit einem dichten Kranze von roten Blutkörperchen umgeben sind. Makroskopisch sind Veränderungen jetzt noch nicht erkennbar. Das Blutserum agglutiniert oder hämolysiert um diese Zeit noch nicht. Wenn nach etwa 6 bis 7 Tagen eine zweite Injektion der gleichen Blutkörperchenart vorgenommen wird, so ist in den ersten etwa $1^1/_2$ Stunden eine Zellreaktion kaum zu merken, dann aber wird eine kurzdauernde polymorphkernige Leukocytose beobachtet, der eine schnellere und starke Zunahme der einkernigen Zellen folgt. Bereits nach 2 bis $2^1/_2$ Stunden sieht man eine mehrschichtige Umlagerung der lymphoiden Zellen mit Erythrocyten, und eine starke Phagocytose der roten Blutkörperchen durch die einkernigen Weißen, so daß diese, sehr vergrößert, mit ihnen oft vollgepfropft sind. Die Phagocytose hält etwa $1^1/_2$ Tage an, nach 2 Tagen pflegt man die einkernigen weißen Zellen meist leer zu finden.

Während des Stadiums gesteigerter Tätigkeit beobachtet man auch hier bei den lymphocytären Zellen, ähnlich wie bei der Fettaufnahme, morphologische Veränderungen am Kern und Protoplasma, Krümmungen, Biegungen und Einkerbungen, exzentrische Lagerung des ersteren, Volumenzunahme des letzteren. Die Einbuchtungen werden aber nie so stark und zahlreich, und führen nie zu so zarten schmalen Brücken, wie bei den polymorphkernigen. Wenn man am dritten

Tage oder einige Tage später einen Tropfen Bauchhöhlenexsudat einer zweimal mit Hammelblut vorbehandelten Maus auf dem Objektträger mit Hammelblut vermischt, so sieht man viel ausgesprochener, als nach der ersten Injektion mikroskopisch die Umlagerung der einkernigen weißen Zellen mit den roten, und zwar oft in mehrfachen Schichten übereinander, und man kann jetzt vielfach die Beobachtung machen, daß die roten Blutkörperchen, die meist noch ihre normale Gestalt beibehalten haben, an ihren Rändern mit vorüberfließenden anderen Erythrocyten, die zum Teil ebenfalls um einkernige Weiße gelagert sind, fest verkleben, und auch durch stärkere Bewegungen nicht mehr voneinander losgerissen werden können. Nach der dritten Injektion, nach weiteren 6 bis 7 Tagen, tritt wieder eine, jetzt etwas kürzere Zeit anhaltende negative Phase ein, dann folgt wiederum eine kurzdauernde polymorphkernige Leukocytose, der

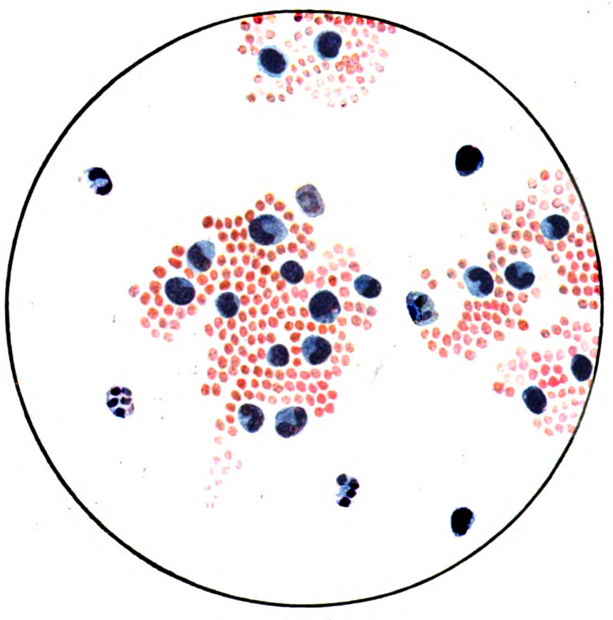


Abb. 18.

unmittelbar eine sehr starke Ansammlung einkerniger weißer Blutkörperchen folgt, die nun ihrerseits, und das ist nach der dritten Injektion besonders in die Augen fallend, sich schnell mit mehreren Lagen von roten Blutkörperchen umkleiden, sie, wie ein starker Magnet Eisenteilchen, gierig an ihren Körper anziehen, in ihren Zelleib aufnehmen, so daß sie, um das Zweifache und noch darüber ihres gewöhnlichen Umfanges vergrößert, vollgefüllt mit roten Blutkörperchen sind, deren Form man im Innern zunächst noch deutlich erkennen kann. Bei etwas schräger Stellung des Objektträgers beobachtet man sehr schön, wie vorüberschwimmende rote Blutkörperchen in größerer Anzahl an den die einkernigen weißen umgebenden roten kleben bleiben, und auch bei stärkeren Erschütterungen nicht wieder losgerissen werden können, so daß sich auf diese Weise ziemlich schnell größere, auch makroskopisch sichtbare Häufchen bilden (Abb. 18). Die Phagocytose hat gewöhnlich nach 1 bis $1^1/_2$ Tagen ihr Ende erreicht, und dann werden, außerhalb des Tierkörpers, die Erscheinungen der Hämagglutination und der darauffolgenden Hämolyse, sowie die noch zu besprechenden weiteren Befunde in den nächsten Tagen besonders ausgeprägt. Wenn man nämlich 2 bis 3 Tage oder später nach der dritten Hammelblutinjektion einen Tropfen Bauchhöhlenexsudat einer weißen Maus mit etwas Hammelblut zusammenbringt, so be-

obachtet man unter dem Mikroskop eine *sehr schnelle* Umlagerung der einkernigen weißen mit den roten, und zwar in mehreren Schichten: die roten Blut-

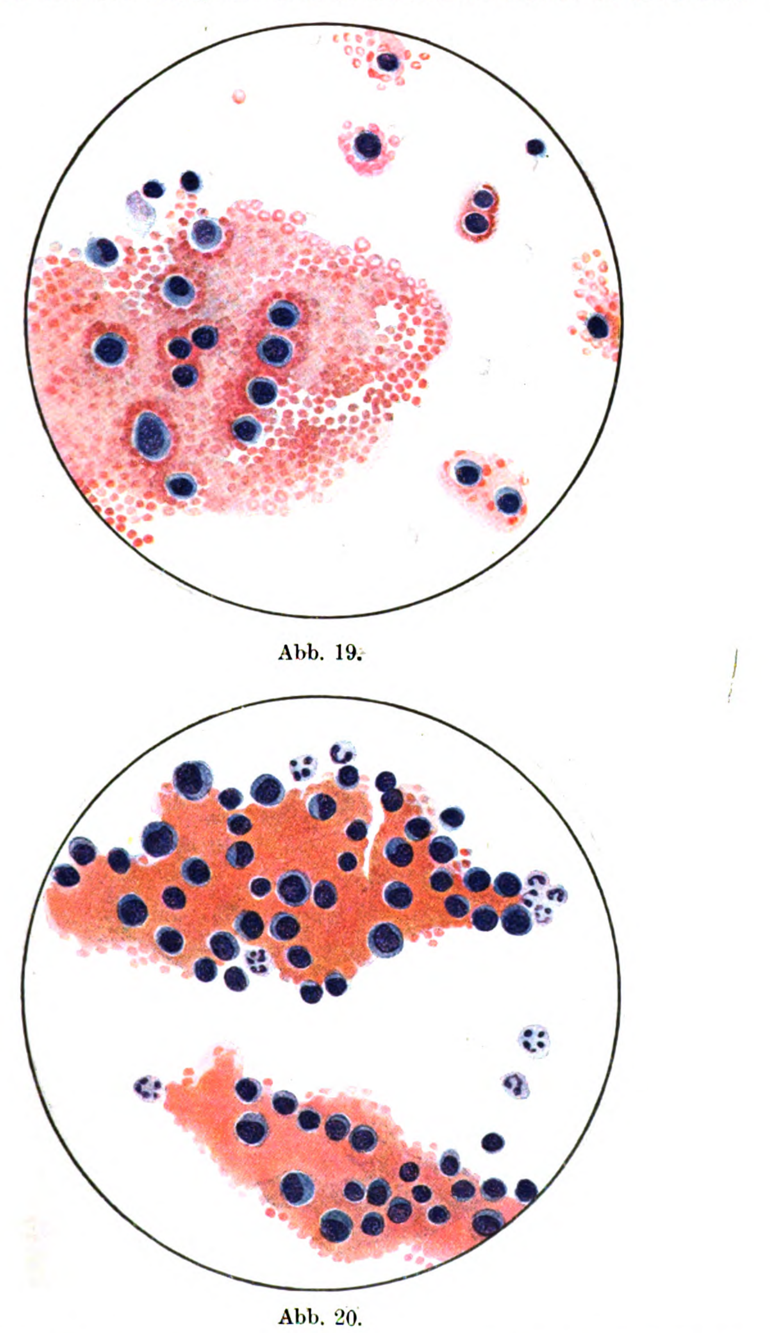


Abb. 19.

Abb. 20.

körperchen werden, das sieht man ordentlich, hastig von den weißen angezogen, und nach kurzer Zeit ist die Häufchenbildung so stark, daß sie auch *makroskopisch* ganz deutlich wahrnehmbar ist. Bei der weiteren mikroskopischen Verfol-

gung dieser Vorgänge sieht man nun, daß zuerst in der unmittelbaren Nähe der einkernigen weißen Blutkörperchen die roten ihre gewöhnliche, scharf kontu-

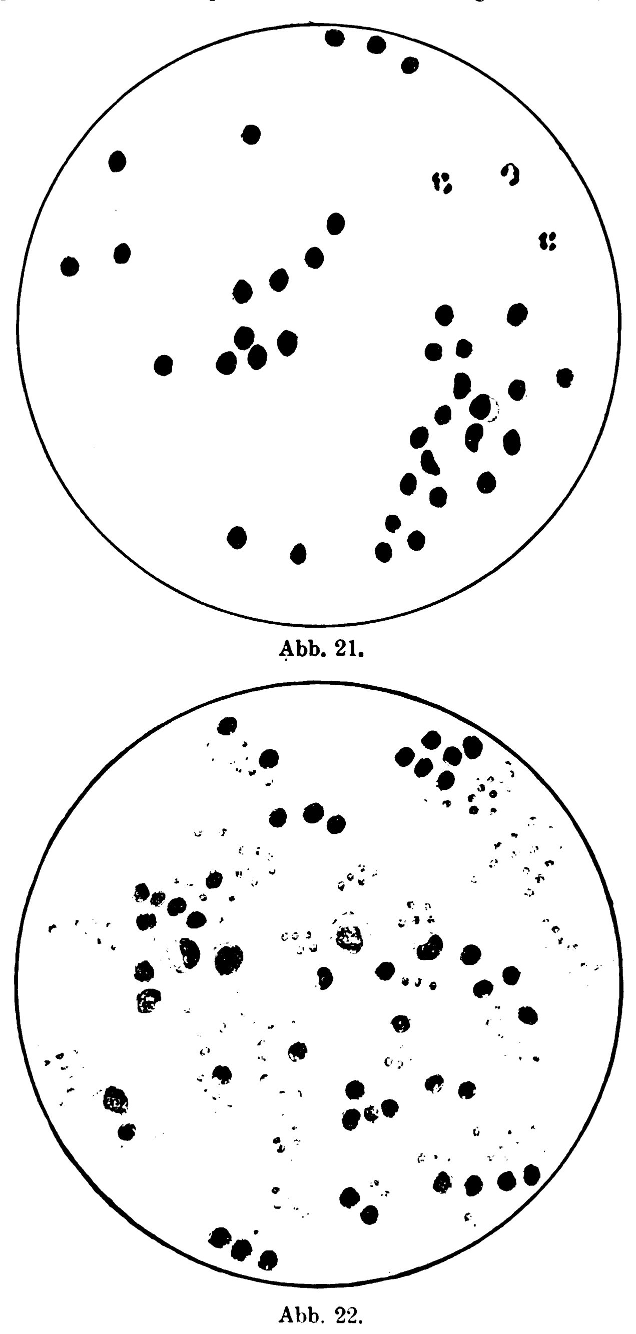


Abb. 21.

Abb. 22.

rierte Gestalt verlieren, daß sie mit den benachbarten nicht bloß an den Berührungspunkten fest verkleben, sondern sich zu einer formlosen Masse zusammenballen (Abb. 19). Dann verklumpt der allergrößte Teil der Erythro-

cyten zu einer solchen gleichmäßigen Masse, in der man nur noch an den äußersten Teilen einzelne in ihrer Form erhaltene rote Blutkörperchen zu erkennen vermag (Abb. 20); weiterhin schmelzen diese Klümpchen wie Wachskügelchen ein (Abb. 21), um sich schließlich vollkommen aufzulösen; vielfach sieht man zunächst noch die übriggebliebenen Schatten der roten Blutkörperchen, die späterhin auch meist verschwinden. Die Verklumpung und Lösung der roten Blutkörperchen vollzieht sich also außerhalb der Leiber der Einkernigen, aber durch die Wirkung ihres Sekretes. Wenn man nun Bauchhöhlenexsudat einer mehrfach mit Hammelblut vorbehandelten Maus in gleicher Weise auf Rinder- (Abb. 22) oder Meerschweinchen- oder Kaninchenblutkörperchen einwirken läßt, so ist von den eben geschilderten Erscheinungen der Agglutination und Hämolyse nichts zu bemerken; die roten und weißen Blutkörperchen sind gleichmäßig miteinander vermischt, und nur hin und wieder sieht man einmal mikroskopisch auch wieder nur einkernige weiße Blutkörperchen, zu 1/4 bis zur Hälfte ihrer Körperoberfläche, mit vereinzelten roten Blutkörperchen umkleidet; es ist gleichgültig, ob man das ganze, noch gerinnbare Bauchhöhlenexsudat benutzt, oder ob man das Exsudat erst defibriniert, und dann mit den betreffenden Erythrocyten vermischt. Im letzteren Falle ist natürlich die Zahl der Exsudatzellen eine wesentlich geringere, aber auch hier sieht man stets als Ausgangspunkt für das Zustandekommen der Agglutination und später der Hämolyse, als Mittelpunkt, um den sich die roten Blutkörperchen scharen und später verschmelzen, die einkernigen weißen Blutkörperchen, wie die nachträglich stets vorgenommenen Färbungen erwiesen.

Man stellt also objektiv nach Einspritzung fremdartiger roter Blutkörperchen in die Bauchhöhle von weißen Mäusen das Auftreten eines entzündlichen Exsudates fest, das außer den flüssigen Bestandteilen nur kurze Zeit wesentlich aus polymorphkernigen, bald aber zum größten Teile aus einkernigen weißen Blutkörperchen besteht, und das zuerst gleichmäßig mit den Erythrocyten vermischt ist; man sieht dann, daß speziell die einkernigen ungranulierten Weißen eine anziehende Einwirkung auf die Erythrocyten ausüben, daß die letzteren sich ihrem Zelleibe nähern, dem Zellkörper anlagern, ihn kranzförmig umgeben, in das Innere des Zelleibes eintreten, dort verdaut werden, und daß diese Erscheinungen in den nächsten Tagen deutlicher und ausgesprochener werden. Nach der zweiten Injektion der gleichen Blutkörperchenart tritt zuerst eine Art negativer Phase ein, in der keine Zellreaktion vorhanden ist, dann gewinnen nach kurzer polymorphkerniger Leukocytose schnell die Einkernigen die Überzahl; prompter und stärker als das erste Mal umlagern die roten Blutkörperchen die weißen, oft in mehrfachen Schichten, und werden mächtig von ihrem Zelleib phagocytiert; die Erythrocyten bleiben schon bei flüchtiger Berührung an den einkernigen weißen kleben und können von ihnen nicht mehr losgerissen werden. In den nächsten Tagen kommt, oft schon makroskopisch sichtbar, eine deutliche Agglutination der zur Vorbehandlung benutzten Blutkörperchenart durch die einkernigen Weißen des Bauchhöhlenexsudates zustande. Nach der dritten Injektion folgt gleichfalls zuerst eine negative Phase, aber kürzer noch als die erste, dann tritt wieder nach einer schnell vorübergehenden polymorphkernigen Leukocytose eine fast ausschließlich aus einkernigen weißen Blutkörperchen bestehende Zellansammlung, eine Lymphocytose auf: diese einkernigen weißen Blutkörperchen

reißen stürmisch die roten an sich, umgeben sich mit mehreren Schichten von Erythrocyten, fast gleichzeitig erfolgt eine sehr starke Phagocytose durch die einkernigen, so daß ihre Zelleiber zum Bersten mit ihnen angefüllt sind; die Verdauung vollzieht sich im Innern der Zellen jetzt noch schneller als das zweite Mal. Den Übergang von der schon makroskopisch sichtbaren Hämagglutination zur Hämolyse außerhalb der Zelleiber der Einkernigen zeigt die mikroskopische Beobachtung dergestalt, daß zuerst die roten Blutkörperchen. die die einkernigen weißen umlagern, und die zunächst noch ihre normale Gestalt besitzen, an den Berührungspunkten miteinander verkleben, daß dann die in der nächsten Umgebung der einkernigen weißen befindlichen roten ihre Struktur vollkommen verlieren, miteinander verschmelzen, daß dieser Prozeß sich schnell nach der Peripherie hin weiter ausbreitet, so daß die ganze Masse der roten Blutkörperchen in einen formlosen Klumpen sich umwandelt; diese formlose Masse zerschmilzt schließlich, um zunächst manchmal noch Schatten der Erythrocyten zu hinterlassen, die späterhin auch unsichtbar werden. Beim Vermischen eines solchen Bauchhöhlenexsudates mit den homologen Erythrocyten auf dem Objektträger tritt also schnell eine auch makroskopisch wahrnehmbare Agglutination ein, die nachher in eine Hämolyse übergeht. Es konnte stets beobachtet werden, daß dieser Übergang von Agglutination zur Hämolyse wesentlich beschleunigt wird durch Erwärmung des Objektträgers auf etwa 37°, er vollzieht sich aber auch schon bei Zimmertemperatur, wenn auch weniger rasch und prompt.

Einfügen möchte ich bei dieser Gelegenheit, daß bei mehrfach intraperitoneal vorbehandelten Kaltblütern, z. B. Fröschen, das Bauchhöhlenexsudat beim Vermischen mit den entsprechenden roten Blutkörperchen schon bei Zimmertemperatur so schnell Hämolyse erzeugt. daß man genau aufpassen muß, um das kurze Stadium der Agglutination überhaupt noch beobachten zu können.

Vermischt man Bauchhöhlenexsudat von mehrfach mit Hammelblut vorbehandelten Mäusen mit andersartigen roten Blutkörperchen, so tritt weder Agglutination noch Hämolyse ein; das Exsudat ist mit den roten Blutkörperchen gleichmäßig vermischt, und nur mikroskopisch sieht man hin und wieder, besonders z. B. bei Gänseblutkörperchen, eine geringe Anlagerung bzw. Umlagerung um einzelne einkernige weiße; es kommt aber auch mikroskopisch weder Agglutination noch Hämolyse zustande. Behandelt man Mäuse intraperitoneal mehrfach mit anderen Substanzen, z. B. mit Aleuronat, Casein, Fibrin (Tafel I, Abb. 10), Cerolin oder Olivenöl, und bringt dann Bauchhöhlenexsudat mit roten Blutkörperchen zusammen, so entsteht auch hier nur eine gleichmäßige Vermischung, weder Agglutination noch Hämolyse; es wird gewöhnlich auch die bei Vorbehandlung mit andersartigen Erythrocyten im mikroskopischen Bilde manchmal sichtbare geringe Anlagerung an einzelne einkernige weiße Zellen vermißt. Wenn man weiße Mäuse gleichzeitig oder hintereinander mit zwei verschiedenen Arten

von roten Blutkörperchen, z. B. mit Hammel- und Gänseblut-, oder mit Hammel- und Rinderblutkörperchen vorbehandelt, so kann man speziell gegen diese beiden Erythrocytenarten gerichtete typische Agglutinine und Hämolysine erzeugen, die mit anderen roten Blutkörperchen nicht oder kaum in Reaktion treten. Die mikroskopischen Beobachtungen unterscheiden sich von den oben geschilderten in nichts. Interessant ist es jedoch, daß das Exsudat einer mit Hammel- und Gänseblutkörperchen mehrfach vorbehandelten weißen Maus mit diesen auf dem Objektträger eine mikro- und makroskopisch ausgesprochene Agglutination mit nachfolgender Hämolyse gibt, die beim Vermischen z. B. mit Rinderblut zwar völlig ausbleibt, wo man aber doch bei mikroskopischer Betrachtung hin und wieder eine geringe Umlagerung der einkernigen weißen mit manchmal mehreren Erythrocyten beobachtet. Vielleicht können derartige Befunde im kleinen eine Erklärung abgeben für die nicht absolut strenge Spezifität, und für das Zustandekommen gewisser Gruppenreaktionen bei chemisch nahe verwandten Antigenen.

Um das Zustandekommen der Hämagglutination und Hämolyse genauer zu studieren, die evtl. Beziehungen beider zueinander, und den Mechanismus des komplexen Vorganges der Hämolyse feststellen zu können, wurden die Bestandteile der Bauchhöhlenexsudate in bezug auf ihr Verhalten den Erythrocyten gegenüber gesondert untersucht.

Die in Capillaren entnommenen Exsudate wurden zugeschmolzen, zentrifugiert, und nun einesteils die gewaschenen Zellen, andererseits die seröse Flüssigkeit mit den homologen bzw. andersartigen Erythrocyten zusammengebracht. Hierbei ergab sich, daß die Flüssigkeit an sich zunächst weder Hämagglutination noch Hämolyse verursachte, während nach dem Vermischen der Exsudatzellen, die fast ausschließlich aus einkernigen weißen bestanden, mit den betreffenden roten Blutkörperchen eine typische Agglutination, wie oben geschildert, zustandekam. Eine Hämolyse durch alleinige Einwirkung der gewaschenen einkernigen weißen auf die roten wurde außerhalb des Körpers auch nach mehrfacher Vorbehandlung nicht beobachtet, jedoch konnte eine solche erzeugt werden, wenn man den durch die lymphoiden Zellen agglutinierten roten die seröse Bauchhöhlenflüssigkeit hinzufügte; die von den Lymphocyten abgesonderte Lipase hat also Amboceptorencharakter. Wurden die mit dem Exsudat beschickten zugeschmolzenen Capillaren eine halbe Stunde auf 60° erwärmt, alsdann zentrifugiert, und ihre Komponenten gesondert mit den betreffenden roten Blutkörperchen vermischt, so zeigte es sich, daß die einkernigen Exsudatzellen ihr Agglutinationsvermögen gegenüber den homologen Erythrocyten vollständig beibehalten hatten, daß dieser Amboceptor als solcher thermostabil war, daß die flüssigen Bestandteile allein keinerlei Einwirkung auf die Agglutination bzw. Hämolyse hatten, daß aber jetzt auch nach Hinzufügen der serösen Flüssigkeit zu den agglutinierten roten eine Hämolyse nicht mehr eintrat. Mit andersartigen Erythrocyten wurde weder Agglutination noch Hämolyse erzielt. Späterhin gewinnt auch die Bauchhöhlenflüssigkeit selbst hämagglutinierende und hämolytische Eigenschaften.

Was lehren nun diese Befunde und wie sind sie zu deuten?

Nachdem in den Lymphocyten ein fettspaltendes Ferment gefunden war, und da die Erythrocyten eine Lipoidhülle besitzen, nachdem einerseits von **Bang** und **Forßmann** usw.[15]) durch Injektion von Ätherextrakten roter Blutkörperchen Hämolysinbildung erzielt wurde, und

andererseits Neuberg[16]) mit seinen Mitarbeitern den Nachweis führen konnte, daß tierische, pflanzliche und bakterielle Agglutinine und Hämolysine gleichzeitig lipolytisch wirken, war es im Zusammenhang mit unseren Untersuchungen schon wahrscheinlich gemacht, daß die vermittelnde Rolle und die Wirkung der reaktiv auftretenden einkernigen weißen Blutkörperchen auf ihr Fettspaltungsvermögen bezogen werden konnte. Dafür sollten aber noch weitere Beweise erbracht werden.

Bezüglich der Beantwortung der Frage, welche Substanz bei der Hämagglutination und Hämolyse als Antigen wirkt, ist es zweckmäßig, von der morphologisch-chemischen Beschaffenheit der roten Blutkörperchen auszugehen, und da ergibt es sich, daß nach den bestbegründeten und auch allgemein geltenden Ansichten die Oberflächenschicht der roten Blutkörperchen[17]) eine Lipoidmembran darstellt. Da diese Begrenzungsfläche der Erythrocyten gewissermaßen den vorgeschobenen Posten bildet, an dem die Abwehrstoffe des Organismus zuerst angreifen müssen, so war von vornherein zu vermuten, daß diese Lipoidstoffe als Antigene wirken, daß sie, um in Ehrlichschen Vorstellungen zu sprechen, die haptophore Gruppe enthalten, die sich mit einem passenden Receptor gewisser Körperzellen, vor allem der lipolytischen Lymphocyten, verankert. Diese biologische Wahrscheinlichkeit hatte sich durch die oben erwähnten Untersuchungen von Bang und Forßmann noch gesteigert, und erhielt eine weitere indirekte Stütze durch die Befunde Neubergs und seiner Mitarbeiter, daß Agglutinine und Hämolysine Hand in Hand gehen mit einem gesteigerten lipolytischen Vermögen. Durch den Nachweis des fettspaltenden Fermentes in den einkernigen weißen Blutkörperchen, und durch die Feststellung der gesetzmäßigen Rolle dieser Zellen beim Zustandekommen der Hämagglutination und Hämolyse ist der ursächliche Zusammenhang zwischen der Injektion der lipoidartigen roten Blutkörperchen und dem Auftreten der lipolytischen weißen Zellen biologisch verständlich geworden, und eröffnet, wie wir noch weiterhin sehen werden, nicht bloß für viele Fragen der Hämagglutination und Hämolysinbildung, sondern der Immunitätsforschung überhaupt neue und aussichtsreiche Gesichtspunkte. Schon Metschnikoff war es bei seinen Studien aufgefallen, daß die roten Blutkörperchen nur von den einkernigen weißen, die er Makrophagen nannte, aufgenommen werden, ohne daß er aber die wirkliche Ursache hierfür und ihre biologische Bedeutung erkannt hatte.

Aber nicht bloß an einkernigen Zellen reiche Exsudate, sondern auch Milz und Lymphdrüsen enthalten nach Metschnikoff hämolytische Substanzen, Befunde, die von anderen Seiten und auch von uns ebenfalls bestätigt wurden[18]). Diese Beobachtungen haben, von unserem Gesichtspunkt aus betrachtet, ihren biologischen Grund darin, daß auf die Injektion von Substanzen lipoider Natur, wie sie die Hüllen der roten Blutkörperchen darstellen, eben diejenigen Elemente des Körpers chemotaktisch reagieren, die befähigt sind, Antistoffbildner zu sein. Solche Elemente stellen die mit fettspaltenden

Eigenschaften ausgestatteten einkernigen Zellen und ihre gleichfalls lipolytischen Bildungsstätten, die Milz und Lymphdrüsen dar. Die roten Blutkörperchen geraten also in der Tat während ihres Kreislaufes durch den Körper von der Injektion in die Bauchhöhle bis zur vollendeten Hämolyse gerade mit solchen Zellen, Organen und Säften in chemische Beziehung[18a]), die eine lipolytische Fähigkeit besitzen. Die auf den Reiz hin sich bildenden, an einkernigen Zellen reichen Bauchhöhlenexsudate wirken daher auch früher hämolytisch und fettspaltend, als das Blutserum, und werden durch mehrfache Vorbehandlung mit der gleichen Blutart sowohl stärker hämolytisch, als auch stärker lipolytisch. Aber nicht bloß Bauchhöhlenexsudat, sondern auch Serum, Milz und Lymphdrüsen erfahren infolge der Vorbehandlung eine Steigerung ihres hämolytischen und gleichzeitig auch ihres lipolytischen Vermögens. Allerdings gehen beide nicht parallel miteinander, denn die Hämolyse des Serums nimmt stärker zu, als dessen Lipolyse, während das Fettspaltungsvermögen der Milz stärker wird als ihre hämolytische Kraft; bei den Mesenterialdrüsen steigert sich beides in ungefähr gleichem Maße, wenn auch nicht gegenüber allen Fetten.

Wir finden also, daß auch beim Zustandekommen der Agglutination und der Hämolyse das Oberflächenlipoid der Erythrocyten als Antigen wirkt, daß es einen chemischen Reiz auf die einkernigen weißen Blutkörperchen ausübt, daß sie und ihre Produktionsstätten, zum Teil wenigstens, die Antistoffbildner sind, daß die Antikörperbildung demnach auf einer dem Verdauungsprozeß ähnlichen Lipasenwirkung beruht, daß das lipolytische Vermögen durch die Vorbehandlung zunimmt, und daß die Lipase die Fähigkeit besitzt, sich spezifisch gegen bestimmte, auch mehrere Lipoide, einzustellen. Wir sind daher wohl berechtigt, aus allen diesen Befunden den Schluß zu ziehen, daß das Wesen der Hämolysinbildung im engsten Zusammenhange mit einer komplexen Lipolyse steht. In diesen Anschauungen wird man durch viele, auch durch von anderen Seiten erhobene Befunde bekräftigt, nämlich einerseits die Beobachtungen, daß Substanzen, die Fette lösen, Chloroform, Äther, Alkohol, Pankreassaft[18b]), auch hämolytisch wirken, und andererseits durch die erwähnten Untersuchungen, die feststellten, daß pflanzliche, tierische und bakterielle Agglutinine und Hämolysine gleichzeitig lipolytische Eigenschaften besitzen. Auf der anderen Seite aber haben an polymorphkernigen Zellen reiche Exsudate und ihre Produktionsstätte, das Knochenmark, wie erwiesen, keine hämolytischen Wirkungen[19]), weil sie eben proteolytische, und keine lipolytischen Eigenschaften besitzen; ebenso ist mehrfach festgestellt, daß bei der Hämolyse eine Proteolyse gar keine Rolle spielt, Eiweißabbaustoffe nicht gefunden werden[20]). Das ist wahrscheinlich auch die Ursache für die bisher unerklärte, auffällige Tatsache, daß nach wiederholten Injektionen von gut gewaschenen Erythrocyten, die keine Spur Serum mehr enthalten, anders wie nach wiederholten Einspritzungen von Eiweißsubstanzen, keine anaphylakti-

schen Erscheinungen auftreten, weil eben hierbei keine Eiweißspaltprodukte entstehen, wie man bisher irrtümlich vermutete.

Wenn wir unsere oben geschilderten objektiven Befunde nach den Injektionen von roten Blutkörperchen in die Bauchhöhle von weißen Mäusen von diesem biologischen Gesichtspunkt aus betrachten, so erscheint tatsächlich der Vorgang der Agglutination und der Hämolysinbildung in einem helleren Lichte. Wir haben gesehen, daß wir das Zustandekommen der Hämagglutination und Hämolyse von den ersten nur mikroskopisch sichtbaren Anfängen bis zu den ausgeprägten makroskopischen Erscheinungen systematisch verfolgen, und sogar die einzelnen Phasen dieses Prozesses im mikroskopischen Bilde festhalten können. Wir können speziell die Rolle, die die einkernigen Zellen hierbei spielen, im Zusammenhang mit den folgenden Untersuchungsergebnissen genau beobachten und analytisch verfolgen. Man glaubt förmlich die auflösende, schmelzende Wirkung der lymphocytären Zellen zu sehen.

Es sollten aber die Fragen, ob tatsächlich das Lipoid der Erythrocyten als Antigen wirkt, und die Antikörperwirkung auf einer Lipasenbildung beruht, noch durch weitere experimentelle Untersuchungen geklärt werden.

Es wurden zu diesem Zwecke größere Mengen roter Blutkörperchen, insbesondere von Rindern und Pferden, durch mehrfaches Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung von allen Serumresten befreit, dann im Faust-Hein getrocknet und mit wasserfreiem Äther extrahiert. Mit derart gewonnenen eiweißfreien Erythrocytenlipoidextrakten wurden nun weiße Mäuse, Meerschweinchen, Kaninchen mehrfach intraperitoneal vorbehandelt. Vorher wurde selbstverständlich das Serum dieser Tiere auf Agglutination bzw. Hämolyse gegenüber der betreffenden Blutkörperchenart geprüft. Bei weißen Mäusen wurde die interessante Beobachtung gemacht, daß in dem 3 bis 4 Tage nach den Injektionen entnommenen Bauchhöhlenexsudat viele krystallinische Gebilde, unter denen man das Cholestearin mikrochemisch mit der Salkowskischen Methode identifizieren konnte, oft von einkernigen weißen Blutkörperchen rings umgeben waren, daß die Tafeln wie angenagt und ausgehöhlt aussahen, daß die Einkernigen in den dadurch entstandenen Buchten lagen und dann Tröpfchen in ihrem Körperinnern hatten, die späterhin verdaut wurden. Das für unsere Frage wichtigste Ergebnis war, daß das Bauchhöhlenexsudat, und später das Serum von mit Rindererythrocytenlipoidextrakten mehrmals vorbehandelten Tieren bis zu starken Verdünnungen eine vollständige Hämolyse mit den homologen roten Blutkörperchen ergab. Wurde das Serum von Kaninchen, die mit Rinderblutkörperchenlipoidextrakten vorbehandelt waren, mit Rinderblutkörperchen zusammengebracht, so entstand eine ebenso komplette Hämolyse, wie mit dem Serum der Tiere, die zur Kontrolle mit roten Rinderblutkörperchen präpariert waren. Wurde das Serum der mit solchen Lipoidextrakten vorbehandelten Tiere z. B. mit Hammelblut zusammengebracht, so kam auch eine geringe bis mäßige Hämolyse zustande, mit Pferdeblut war meist vollständige Hemmung, manchmal eine Spur einer Hämolysinbildung zu erkennen, Schweineblut wurde vollständig gehemmt. Die Spezifität ist also keine absolute, aber auch das Serum mit Erythrocyten vorbehandelter Tiere zeigt zuweilen anderen Blutkörperchenarten gegenüber ähnliche, wenn auch geringere Wirkungen. Wurde nun das Serum eines mit Rinderblutkörperchenlipoidextrakt vorbehandelten Kaninchens, das mit Rindererythrocyten komplette Hämolyse gab, zwei Stunden lang mit dem betreffenden Lipoidextrakt im Brutofen bei 37° zusammengebracht, alsdann abzentrifugiert, und ließ man es nachher auf Rinderblutkörperchen einwirken, so kam eine totale Hemmung zustande, es trat das Phänomen der „elektiven Absorption" ein. Wurde da-

gegen das Serum eines mit Rinderblutkörperchenlipoidextrakt vorbehandelten Kaninchens in analoger Weise mit Pferdeblutkörperchenextrakt im Brutofen bei 37° zusammengebracht, dann abzentrifugiert, und ließ man es nachher auf Rinderblutkörperchen einwirken, so trat eine vollständige Hämolyse ein. Wenn man die analogen Absorptionsversuche nicht mit dem zur Vorbehandlung benutzten Blutkörperchenlipoidextrakt, sondern mit anderen Substanzen, z. B. Aleuronat, Casein, Cerolin, Butterfett macht, so tritt dieses Phänomen nicht auf, sondern es kommt eine Hämolyse zustande.

In weiteren Untersuchungsreihen wurde der Extrakt frischer Pankreasdrüsen auf Hämolysinwirkung geprüft. Ließ man frisch entnommenes Rinderpankreas, das möglichst von Bindegewebe und Fett befreit war, durch den Latapie gehen, und verdünnte das im Faust-Hein getrocknete Pankreas 1 : 50, so ergab dieser Extrakt mit verschiedenen roten Blutkörperchenarten bis in große Verdünnungen hinein komplette Hämolyse. Wurde nun ein solcher Pankreasextrakt 1:50 mit dem Lipoidextrakt von roten Pferdeblutkörperchen vermischt, dann eine Stunde geschüttelt, abzentrifugiert und mit Pferdeblut zusammengebracht, so entstand Hemmung, nur mit sehr hohen Dosen Pankreasextrakt kam zuweilen eine Spur Hämolyse zustande. Diese Hemmung war aber nicht absolut spezifisch lediglich gegenüber dem Pferdeblut. Wurde aber das Pankreasextrakt zusammengebracht mit anderen Substanzen, z. B. Aleuronat, Casein, geschüttelt, und dann abzentrifugiert, so trat komplette Hämolyse ein. Die Lipase ist also durch das Lipoid absorbiert worden. Das Schütteln des Pankreasextraktes allein beeinflußte dessen Wirksamkeit nicht.

Pankreasextrakt, 1/2 Stunde auf 60° erhitzt, gibt mit roten Blutkörperchen Hemmung. Erwähnung verdienen in diesem Zusammenhange gewisse Beobachtungen, die bei der Einwirkung der Thymusdrüse auf rote Blutkörperchen gemacht wurden. Unvorbehandelt erwies sich diese in einer Mazeration von 1 : 5 bis 1 : 10 als nicht hämolytisch gegenüber verschiedenen Erythrocytenarten. Behandelte man aber ganz junge Kaninchen mit roten Hammelblutkörperchen, so zeigte sich, daß nach 3 bis 6 Tagen eine nach einiger Zeit wieder vorübergehende Hämolysinwirkung der Thymusextrakte eintrat, während das Serum der Tiere noch nicht hämolysierte.

Die Vorstellung, die wir uns nunmehr auf Grund unserer Untersuchungen von dem Zustandekommen des komplexen hämolytischen Prozesses machen müssen, ist die, daß das von den einkernigen weißen Zellen produzierte und sezernierte, infolge der Vorbehandlung reichlicher gebildete und spezifisch eingestellte lipolytische Ferment, das, wie bei allen fermentproduzierenden Zellen, in einer Vorstufe, als Zymogen, vorhanden ist, den sogenannten Zwischenkörper, den thermostabilen Amboceptor darstellt, der durch eine normalerweise im Serum oder anderen Körperflüssigkeiten enthaltene thermolabile Substanz, das Komplement, zu wirksamem Ferment aktiviert wird, eine Erscheinung, wie sie bei allen Fermentprozessen in analoger Weise beobachtet wird. Diese spezifische aktive Lipase repräsentiert den Antikörper, das Hämolysin, greift an das Antigen, das Lipoid der Erythrocyten, höchstwahrscheinlich an das Lecithin an, und spaltet es in eine Fettsäure und Glycerin. Es ist nun möglich, daß entweder die Lipase an sich direkt die Hämolyse bewirkt, oder daß die freigewordene Fettsäure die Hämolyse verursacht, oder daß diese sich mit dem Alkali bzw. Alkalieiweiß zu Seife verbindet, die ihrerseits die Hämolyse erzeugt. Eine Reihe von objektiven Befunden spricht sehr zugunsten der Auffassung der Hämolyse durch Abspaltung

einer Fettsäure aus dem Lipoid der Erythrocyten durch eine Lipase, und zwar gerade für die Spaltung des Lecithins. Kobert fand, daß bei dem Übergang des Oxyhämoglobins in den gelösten Zustand Glycerinphosphorsäure frei wird, und auch der Umstand, daß bei der Hämocytolyse als Folge derselben eine Herabsetzung der Alkalescenz des Blutes sich ergibt, weist daraufhin, daß eine Säurebildung stattgefunden hat. Diese stärkere Säurebildung des hämolytischem Immunserums käme durch die Abspaltung der Fettsäure aus dem Lipoid, dem Lecithin der Erythrocyten zustande.

Im übrigen ist, wie erwähnt, durch mehrfache Untersuchungen festgestellt worden, daß Eiweißabbauprozesse bei der Hämolysinbildung keinerlei Rolle spielen.

Aus den Untersuchungen ergibt sich aber noch eine andere, wie mir scheint, sehr wichtige, weil allgemeingültige Erkenntnis, nämlich die der Entstehung der spezifischen Einstellung der Lymphocytenlipase gegenüber dem jeweiligen Lipoid der roten Blutkörperchen. Wir sehen nämlich, daß von vornherein diese Einstellung der einkernigen weißen Blutkörperchen gegenüber den injizierten roten nicht besteht, daß erst allmählich die spezifische Fähigkeit sich aus der allgemein lipolytischen entwickelt, und daß erst nach wiederholter Vorbehandlung das Phänomen typisch und ausgebildet in die Erscheinung tritt. Der Vorgang ist derart, daß die lipoiden Erythrocyten und die lipolytischen einkernigen weißen Zellen sich gegenseitig chemotaktisch anlocken, daß letztere die roten Blutkörperchen in ihren Zellkörper aufnehmen und dort verdauen, d. h. eine gegen das Lipoid wirksame Lipase produzieren, und daß dann infolge mehrfacher Vorbehandlung mit dem gleichen Blutkörperchenlipoid der Zellkörper gewöhnt, gewissermaßen trainiert, darauf abgerichtet wird, gerade eine gegen diese bestimmte Lipoidsubstanz gerichtete spezifische Lipase zu liefern, und diese nicht bloß in seinem Körperinnern zu behalten, sondern auch in die Umgebung, und zwar meist überschüssig, abzusondern. Diese Beobachtungen dürften wohl imstande sein, die Entstehung der spezifischen Einstellung eines Zellfermentes gegen eine bestimmte Substanz unserem biologischen Verständnis näher zu bringen, da sie nicht etwa bloß in den Beziehungen zwischen Lymphocyten und Agglutination und Hämolyse zum Ausdruck kommen, sondern auch zwischen diesen und z. B. den Fettsubstanzen der Tuberkelbazillen, wie wir weiter unten sehen werden, von mir experimentell nachgewiesen sind. Dort wie hier kommt dieses Vermögen der spezifischen Einstellung dadurch zustande, daß zunächst durch das lipoide Antigen die Lymphocyten chemotaktisch angelockt, daß die lipoidhaltigen Substanzen in den Zelleib aufgenommen werden, und daß in ihm die Fähigkeit, ein besonders gegen das betreffende Lipoid gerichtetes Ferment zu produzieren, sich allmählich herausbildet. Durch mehrfache Vorbehandlung mit dem gleichen Lipoid, dort mit Tuberkelbacillen, hier mit roten Blutkörperchen, steigert sich diese Fähigkeit zu einer zwangsmäßigen spezifischen Lipasen-

bildung, die nach Absonderung des Fermentes in die Umgebung auch außerhalb des Zellkörpers wirksam ist. Im übrigen sind derartige Vorgänge nicht vereinzelt, sondern auch bei anderen fermenthaltigen Zellen mit Sicherheit festgestellt worden, und können Analoga zu den obigen Befunden bei der Hämagglutination und Hämolyse bilden. So ist es bekannt, daß man Hefezellen durch Fütterung mit bestimmten Zuckerarten dazu zwingen kann, ein gerade gegen diese Kohlehydrate gerichtetes Ferment abzusondern, so ist es weiterhin feststehend, daß man bei Tieren durch einseitige Nahrungszuführung den Magen und die Bauchspeicheldrüse zur Sekretion speziell gegen diese Substanzen gerichteter Fermente bringen kann[21]). Die Entstehung der Spezifität ist auf diese Weise ihres rätselvollen Gewandes entkleidet, und verspricht nicht nur für das Verständnis dieser Prozesse, sondern allgemein für das aller in Betracht kommenden Immunitätsvorgänge Bedeutung zu gewinnen. Infolge unserer mikroskopischen Befunde können wir aber auch die Erfahrungstatsache verstehen, daß die durch die reaktive Lymphocytose erzeugte Spezifität gegenüber den jeweiligen lipoidhaltigen Antigenen keine absolute ist, daß Antigene, die chemisch miteinander sehr nahe verwandt sind, naturgemäß die Veranlassung geben müssen zur Bildung von Antikörpern, die als Reaktionsprodukte einander ebenfalls sehr ähnlich sein müssen, und daß infolgedessen innerhalb einer sehr nahen Verwandtschaftsgruppe die ähnlichen Antikörper mit den ähnlichen Antigenen gewisse, wenn auch schwächere Gruppenreaktionen geben. Ich möchte diesen Tatsachen, die sich auf die oben geschilderten, nur mikroskopisch wahrnehmbaren Beobachtungen stützen, aus dem Grunde eine größere Bedeutung beimessen, weil ähnliche Verhältnisse höchstwahrscheinlich in der klinischen Medizin beim Zustandekommen der sogenannten Gruppenreaktion eine Rolle spielen.

Die Fähigkeit der spezifischen Einstellung des lipolytischen Lymphocytenferments gegen bestimmte Lipoide halte ich für ein wichtiges Gesetz, das in der Pathologie eine bedeutsame Rolle spielt. Das Eindringen in das Wesen dieser spezifischen Einstellung, das Verständnis des Zustandekommens der Spezifität der lipolytischen Antistoffe gegen Lipoidsubstanzen ist, wie wir später sehen werden, speziell bei denjenigen Erkrankungen von größter Bedeutung, deren Erreger lipoidhaltig sind.

Kurz zusammengefaßt können wir als wesentlichste Ergebnisse dieser unserer experimentellen Untersuchungen folgende betrachten.

Nach mehrfacher intraperitonealer Injektion von fremdartigen roten Blutkörperchen kann man z. B. bei Mäusen nicht bloß innerhalb des Tierkörpers, sondern auch auf dem Objektträger beim Vermischen des lymphocytenreichen Bauchhöhlenexsudates des vorbehandelten Tieres mit den homologen roten Blutkörperchen die einzelnen Phasen der Hämagglutination und Hämolyse von den ersten nur mikroskopisch sichtbaren Anlagerungen von roten Blutkörperchen an die weißen bis zur makroskopisch wahrnehmbaren Agglutination, das Zusammenbacken, Schmelzen und schließ-

lich die vollständige Lösung der roten Blutkörperchen unter dem Einfluß der lipolytischen einkernigen weißen Zellen systematisch verfolgen, und die einzelnen Stadien dieses Verklumpungs- und Auflösungsprozesses im mikroskopischen Bilde festhalten.

Bei der immunisatorisch erzeugten Hämagglutination und Hämolyse wirkt die Lipoidsubstanz der roten Blutkörperchen als Antigen, und die Antikörperbildung beruht im wesentlichen auf dem chemischen Vorgang einer Lipasenbildung. Die Lipase stammt aus den einkernigen ungranulierten basophilen weißen Blutkörperchen, den Lymphocyten, die als Reaktion auf die intraperitoneale Injektionen von Erythrocyten, z. B. bei der weißen Maus, in großen Massen auftreten. Die von den einkernigen weißen Blutkörperchen gebildete Lipase stellt sich infolge mehrfacher Vorbehandlung mit der gleichen Blutkörperchenart spezifisch gegen das betreffende Erythrocytenlipoid ein. Die neugebildete Lipsase wird, wie bei allen fermentsezernierenden Zellen, nur in einer Vorstufe, als Zymogen, als „Ambozeptor", als „Zwischenkörper" geliefert, der sich späterhin in die Umgebung ergießt, und durch eine in den Körperflüssigkeiten normaler Weise vorhandene Substanz, das „Komplement", zu einem vollwirksamen hämolytischen Ferment aktiviert wird. Diese Lipase wird durch das homologe, zur Vorbehandlung benutzte, als Antigen wirkende Erythrocytenlipoid absorbiert. Hämolyse und Lipolyse nehmen nach mehrfacher Vorbehandlung zu. Auch das Pankreasextrakt, das hämolytisch wirkt, verliert durch Absättigung mit Erythrocytenlipoid, nicht aber durch eine solche mit anderen Substanzen, die hämolytische Wirkung.

Die spezifische Einstellung des Antikörpers auf das Antigen entsteht bei der Hämagglutination und Hämolyse, wahrscheinlich in analoger Weise auch bei anderen Immunitätsprozessen, dadurch, daß infolge mehrfacher Vorbehandlung mit der gleichen Erythrocytenart, dem gleichen Lipoid, die Reaktionszellen, die einkernigen Weißen, allmählich daran gewöhnt werden, eine gerade gegen dieses Lipoid gerichtete Lipase, einen „spezifischen Ambozeptor" zu produzieren, eine Erscheinung, die auch bei anderen fermentsezernierenden Zellen in ähnlicher Weise beobachtet wird.

Unsere Anschauungen vom Zustandekommen der Hämolysinbildung lassen sich im großen und ganzen mit den Ehrlichschen Ideen sehr wohl in Einklang bringen; wir sind aber imstande, an Stelle der allgemeinen Vorstellungen bestimmte Tatsachen zu setzen. Wir können sagen, daß das Lipoid der roten Blutkörperchen die haptophore Gruppe des Antigens bildet, die sich mit dem Receptor der als Antikörper wirkenden Lipase der einkernigen weißen Blutkörperchen verankert, daß diese zunächst unspezifisch wirkende Lipase infolge mehrfacher Vorbehandlung den gegen das betreffende Lipoid sich spezifisch oder nahezu spezifisch einstellenden neugebildeten Immunkörper darstellt, der nicht nur im Zelleibe verbleibt, sondern nach außen in die Umgebung abgestoßen wird. Diese Substanz, dieser Immunkörper, ist noch nicht das vollwirksame hämolytische Ferment, sondern stellt nur eine Vorstufe, ein Zymogen dar, das thermostabil ist, und erst durch

eine andere Substanz, durch ein in den Körperflüssigkeiten präexistent vorhandenes „Komplement", das thermolabil ist, aktiviert wird. Das Zymogen kann insofern als „Amboceptor" aufgefaßt werden, als es befähigt ist, einerseits sich an das Antigen, das Lipoid der roten Blutkörperchen zu binden, sich auf dieses spezifisch einzustellen, andererseits zur hämolytischen Wirksamkeit des Hinzutritts des Aktivators, des „Komplements" bedarf.

Es bestätigen also auch unsere Untersuchungen über Hämagglutination und Hämolyse die allgemeine biologische Tatsache, daß überall, wo es sich um lipoide Antigene handelt, die lipolytischen Lymphocyten und ihre Bildungsorgane in Funktion treten; sie sind die Quelle der Gegenstoffe gegenüber Substanzen lipoiden Charakters, entweder allein oder gemeinsam mit anderen Stoffen.

4. Beziehung der Lymphocyten zu den Tuberkelbacillen. Tuberkulinreaktion.

Diese feststehenden, gesetzmäßigen Beziehungen zwischen Fetten, Lymphocytose und Fettspaltung, diese experimentell sichergestellten Zusammenhänge zwischen Lymphocytose und Abwehrreaktion des Organismus gegen lipoidhaltige Substanzen überhaupt habe ich auch auf die Frage der Bakteriolipolyse übertragen und entsprechende Untersuchungen über die Tuberkelbacilleninfektion von Tieren angestellt. Der Tuberkelbacillus besteht bekanntlich zum großen Teil aus fett- bzw. lipoidartiger Substanz, die schon nach den Untersuchungen von Robert Koch die Trägerin der Säurefestigkeit ist.

Ich habe im Kaiser Wilhelm-Institut für experimentelle Therapie in Dahlem Belege dafür zu schaffen gesucht, ob und welche Beziehungen zwischen den Lymphocyten und den Fetten bzw. den Lipoiden der Tuberkelbacillen vorhanden sind.

Es schien zweckmäßig, diese Untersuchungen einmal bei solchen Tieren zu machen, die von Natur aus eine größere Resistenz gegen Tuberkelbacillen besitzen, z. B. bei weißen Mäusen, und als Beobachtungsgebiet eine geschlossene Körperhöhle zu wählen, die es gestattete, die Reihe der sich abspielenden Vorgänge in ihren einzelnen Entwicklungsphasen genau zu verfolgen. Vergleichsweise wurden dann entsprechende Untersuchungen an besonders empfindlichen Tieren, Meerschweinchen, gemacht, in der Annahme, daß aus einem etwaigen unterschiedlichen Verhalten der beiden Tiergattungen sich Rückschlüsse würden ziehen lassen auf die biologischen Ursachen einerseits der Widerstandsfähigkeit, andererseits der Empfänglichkeit der verschiedenen Tierspezies gegenüber der tuberkulösen Erkrankung. Was die Versuchsanordnung betrifft, so wurden vollentwickelte Reinkulturen von Rindertuberkelbacillen, die durch mehrmaliges Waschen von Resten anhaftenden Nährmaterials befreit wurden, und deren möglichste morphologische und färberische Gleichmäßigkeit vorher festgestellt worden war, in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt, in die Bauchhöhle von weißen Mäusen injiziert, und dann in gewissen Zeitabständen das mit Glascapillaren entnommene Bauchhöhlenexsudat mikroskopisch untersucht.

Bezüglich der Einzelheiten kann ich auf meine betreffenden Arbeiten verweisen[22]), ich will hier nur in großen Zügen ein Bild des allmählichen fermentativen Abbaues der Tuberkelbacillen im tierischen Organismus zu geben versuchen.

Der Umwandlungsprozeß und der Abbau eines nach Ziehl färbbaren Tuberkelbacillus gestaltet sich in der Bauchhöhle eines gegen Tuberkulose resistenten Tieres, der weißen Maus, nach der ersten Injektion in folgender Weise. Die intraperitoneal injizierten Tuberkelbacillen werden von weißen Blutkörperchen aufgenommen, zu einem sehr geringen Teil von polymorphkernigen, zu einem weit größeren Teil von einkernigen ungranulierten basophilen, wo sie bei der Färbung nach Ziehl als gleichmäßig intensiv rote Stäbchen oft in größeren Mengen angetroffen werden. Für die polymorphkernigen Leukocyten ist die Fettschicht der Tuberkelbacillen unangreifbar.

Zum lymphocytären Typus der weißen Blutkörperchen wurde nach unseren Untersuchungsergebnissen nicht nur jene engbegrenzte Kategorie von Zellen, die einen kreisrunden, in der Mitte gelegenen Kern, und einen nur schmalen, stärker basophilen Protoplasmasaum besitzen, sondern vom biologisch-funktionellen und entwicklungsgeschichtlichen Standpunkt aus jene ganze Zellgruppe gezählt, die einen runden oder etwas gekrümmten, wenig eingebuchteten, manchmal exzentrisch gelegenen Kern besitzt, und deren Protoplasma den Kern bald nur als schmaler Saum umgibt, bald breitleibiger, aber stets ungranuliert und basophil ist. Die Größe des Protoplasmasaumes, und vor allen Dingen die Gestalt des einen Kernes hängt, wie unsere Beobachtungen auch hier ergeben und bestätigt haben, innerhalb gewisser Grenzen von dem Funktionszustande der Zellen ab, ähnlich wie wir dies bei der Fettaufnahme und -verdauung, sowie bei der Hämagglutination und Hämolyse festgestellt haben; die Zellen selbst bleiben aber doch stets durch ein bestimmtes morphologisches und färberisches Verhalten des Kernes und Protoplasmas als Lymphocyten charakterisiert.

Häufig wurde festgestellt, daß ähnlich, wie bei der Fettaufnahme die Tröpfchen in der Konkavität des infolge der Funktion gekrümmten Kernes lagen, so auch die phagocytierten Tuberkelbacillen von dem aus dem gleichen Grunde manchmal bis zur Hufeisenform gebogenen Kern der lymphocytären Zellen wie umklammert waren; es machte den Eindruck, als ob es einer erhöhten Anstrengung, einer gesteigerten Funktion des hierbei besonders wichtigen Kernes bedurfte, um den Abbau der Tuberkelbacillen zu vollziehen, als ob die möglichst breite Umfassung der Tuberkelbacillen durch den Kern ihre Verdauung erleichterte.

Innerhalb der einkernigen Zellen, die bald den Hauptbestandteil der Exsudatzellen bilden, schwindet zuerst die meist gleichmäßig stark rot gefärbte äußere Hülle der Tuberkelbacillen zunächst stellenweise, dann ganz, und man erkennt jetzt ein etwas schlankeres, nur rosa gefärbtes Stäbchen, in dem reihenförmig intensiv rottingierte rundliche oder etwas längliche Körnchen eingelagert sind; dann schmilzt auch die rosa gefärbte Zwischenschicht zwischen den roten Körnchen

und der Umhüllung ab, so daß nur die leuchtend roten Körnchen, in Stäbchenform angeordnet, mit ungefärbten Lücken sichtbar sind. Weiterhin büßen auch diese Körnchenhüllen ihre rote Färbung ein, sie verlieren sie manchmal teilweise sogar etwas früher als die rosafarbene Zwischenschicht, so daß zuweilen bei der Ziehlfärbung in diesem Stadium innerhalb des mattroten Stäbchens farblose Lücken von Körnchenform erscheinen. Während der rote Farbstoff sich allmählich von den Bacillen loslöst, geht er in das Protoplasma der lipolytischen einkernigen Zellen über, so daß dieses zuerst rosa, und

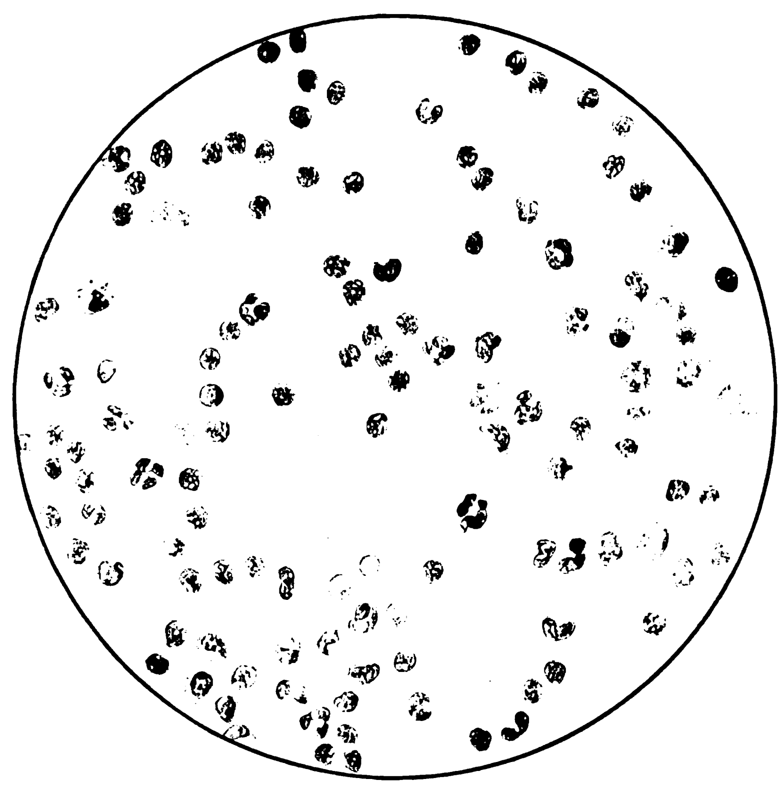


Abb. 23. Bauchhöhlenexsudat einer Maus, vier Tage nach der zweiten Injektion von Rindertuberkelbacillen. Ziehlsche Färbung.

dann stärker rot erscheint (Abb. 23). Man kann also das Abschmelzen der Fettschichten vom Tuberkelbacillus und ihren Übertritt in den Zelleib förmlich sehen. Extracellulär werden um diese Zeit ähnliche Umwandlungen an den Tuberkelbacillen nicht festgestellt. Dann schwindet der rote Farbstoff allmählich auch aus den einkernigen Zellen, das Protoplasma verdaut die Fettsubstanz, es wird zunächst nur mattrosa und erscheint schließlich normal. Damit hört dann die Möglichkeit auf, den Rest der Tuberkelbacillen noch nach Ziehl sichtbar zu machen; diese Abbauform der Tuberkelbacillen ist als ganze betrachtet die letzte, die nach Ziehl noch darstellbar ist.

Wenn man aber jetzt nach der modifizierten Gramschen Methode nach Much[23]) färbt, so treten die sogenannten granulären Formen in die Erscheinung (Abb. 24), schwarzviolette Körnchenreihen, die nur manchmal und andeutungsweise durch Fäden verbunden sind, sowie einzelne schwarzviolette Körner. Die Muchsche granuläre Form des Tuberkelbacillus ist also keine besondere Art des Tuberkuloseerregers, sondern stellt nur ein durch teilweise Entfettung herbeigeführtes Abbaustadium des Kochschen Bacillus dar; sie ist kein selbständiger, von dem Kochschen verschiedenartiger Tuberkelbacillentypus, sondern eine bestimmte, infolge des intra- und extracellulär wirkenden lipolytischen Fermentes der Lymphocyten seiner Fetthülle zum Teil entkleidete Abbaustufe des Kochschen Tuberkelbacillus.

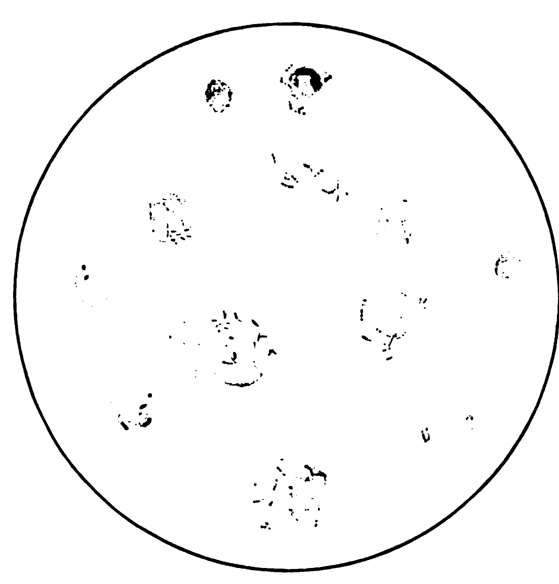


Abb. 24. Bauchhöhlenexsudat einer Maus, zwei Tage nach der zweiten Injektion von Rindertuberkelbacillen, gefärbt nach der Methode Hatano (zuerst Ziehl, dann Much).

Da die einzelnen Schichten und Hüllen des Tuberkelbacillus naturgemäß nicht vollkommen gleichmäßig und gleichzeitig abschmelzen, gibt es selbstverständlich zwischen den einzelnen Stadien die verschiedenartigsten Übergänge, die man mit einer kombinierten Färbung nach Ziehl und nach Much, z. B. nach Hatano oder nach Weiß sehr schön beobachten kann; so können einzelne Teile desselben Bacillus verschiedene Abbaustadien aufweisen, indem dasselbe Stäbchen in der einen Hälfte nach Ziehl, in der anderen nach Much, ein Körnchen rot, ein anderes schwarzviolett gefärbt erscheint, ja oft ist dasselbe Granulum zum Teil rot, zum Teil nach Gram tingiert. Die Spenglerschen Splitter sind säurefeste Bacillenteile oder einzelne säurefeste Körnchen, die mit den Muchschen Granulis nicht identisch sind, da sie sich eben nach Ziehl rot färben, während die letzteren eine niedere Abbaustufe repräsentieren, und die Ziehlsche Färbung nicht mehr annehmen. Die Muchsche Färbemethode hat nur eine Bedeutung für diejenigen Bacillenbestandteile, die sich nicht mehr nach Ziehl färben.

Bei fortschreitendem Abbau der Muchschen granulären Form schwinden von den in Stäbchenform angeordneten Körnchenreihen hier und dort einzelne, oft verschieden große Körner, so daß sie keine

ganzen Reihen mehr bilden, und schließlich kaum noch ein typisches, an die ursprüngliche Gestalt der Tuberkelbacillen erinnerndes Merkmal aufweisen. Mit dem Verschwinden der Muchschen granulären Form ist der Abbau der Tuberkelbacillen jedoch noch nicht beendet.

Die Muchsche Form des Tuberkelbacillus beherbergt in ihrem Innern noch eine andere, letzte Schicht, die weder säurefest ist, noch sich nach Gram färbt, sondern nach der Ziehlschen Methode in der Kontrastfarbe, blau, erscheint. Es sind das ganz zarte Stäbchen, in die etwas stärker gefärbte und oft etwas größere, ihren Rand überragende Körnchen eingelagert sind, oder auch nur blaugefärbte Körnchen, die den innersten Kern, die letzten Überbleibsel der Tuberkelbacillen darstellen, die vor ihrer völligen Auflösung noch wahrgenommen werden können; diese Substanzen sind eiweißhaltig und werden wahrscheinlich durch die proteolytischen Fermente des Körpers weiter abgebaut.

Wird nach einer längeren Zeit eine zweite intraperitoneale Injektion der gleichen Tuberkelbacillenart vorgenommen, so beobachtet man, daß die Tuberkelbacillen jetzt schneller von den einkernigen Zellen aufgenommen und in kürzerer Zeit in ihnen entfettet werden, daß also die Lymphocytenlipase sich besser und prompter gegen das Fett der Bacillen eingestellt hat, und daß diese Lipase nunmehr nicht bloß im Innern der Zellen wirksam ist, sondern auch extracellulär ihre fettspaltende Wirkung auf die Tuberkelbacillen entfaltet.

Diese Vorgänge sind nach nochmaliger Injektion von Tuberkelbacillen noch deutlicher ausgesprochen, und sie können vielleicht als Erklärung der Tatsache dienen, daß ein Tier, einmal tuberkulös infiziert, gegen eine nochmalige Infektion sich stärker resistent erweist, weil eben die Abwehrapparate des Organismus sich dem Tuberkelbacillus gegenüber bis zu einem gewissen Grade spezifisch eingestellt haben. Dieselben biologischen Erscheinungen des allmählichen Sicheinstellens des Zellfermentes der Lymphocyten auf bestimmte lipoide Substanzen konnten wir also bereits bei verschiedenen Prozessen feststellen und beobachten sie, wie erwähnt, auch bei anderen sezernierenden Zellen.

Ließ man das Bauchhöhlenexsudat von mehrfach mit Tuberkelbacillen injizierten Mäusen, das mehrere Tage nach der letzten Injektion entnommen war, im hängenden Tropfen bei 37° 2 bis 3 Tage auf Tuberkelbacillen einwirken, so konnte man auch in vitro die Entfettungsvorgänge bis zu einem gewissen Grade nachweisen. Man sah die Bacillen schwach rot gefärbt, vielfach körnchenhaltig, in eine diffuse rötliche Masse eingebettet, öfter Muchsche granuläre Formen, und hin und wieder auch bläulich tingierte Stäbchen. Einzelne Bacillen waren allerdings unverändert (Abb. 25). Selbstverständlich wurden stets entsprechende Kontrollen mit dem Exsudate mit Bouillon vorbehandelter Mäuse gemacht.

Nachdem man nun den experimentellen Nachweis hatte führen können, daß die Lymphocyten infolge ihrer lipolytischen Eigenschaften imstande sind, die Fetthülle der Tuberkelbacillen nicht nur in ihrem eigenen Zelleibe zu lösen, sondern, nach Abgabe des

Fermentes in die umgebende Flüssigkeit, auch außerhalb ihres Zellkörpers die Entfettung und gleichzeitig die Entfärbung der Tuberkelbacillen zu bewerkstelligen, lag es nahe, die mit gleichen funktionellen Eigenschaften ausgestatteten Produktionsstätten dieser Lymphocyten, insbesondere die Lymphdrüsen und die Milz, auf ihr Lösungsvermögen den Tuberkelbacillen gegenüber zu prüfen, zumal schon von Bartel und Neumann, Schröder und anderen[29]) diesen Zellen bzw. Organen eine Schutzkraft gegenüber der Tuberkuloseinfektion zugeschrieben wurde.

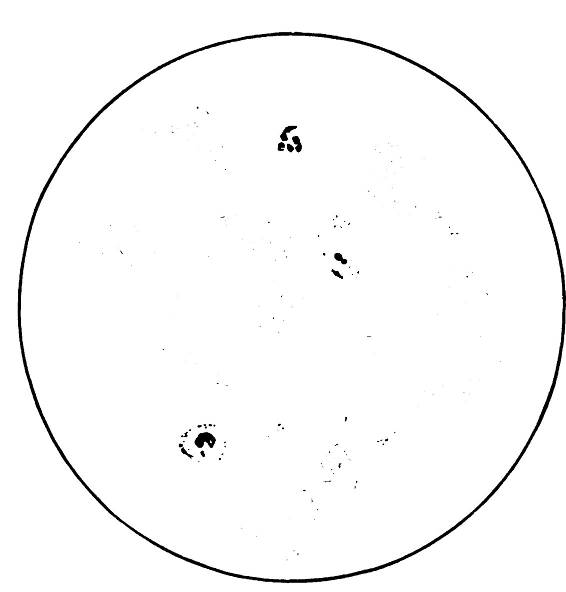


Abb. 25. Bauchhöhlenexsudat einer mit Tuberkelbacillen vorbehandelten Maus, drei Tage bei 37° zusammengebracht mit Reinkultur von Rindertuberkelbacillen. Färbung nach Ziehl.

Läßt man den Mesenterialdrüsenpreßsaft von mehrfach mit Tuberkelbacillen vorbehandelten Mäusen 2 bis 3 Tage bei 37° im hängenden Tropfen auf Rindertuberkelbacillen einwirken, so sieht man stark ausgelaugte, oft nur ganz schwach rosa färbbare Bacillenhaufen in einem gleichmäßig roten Substrat liegen. Es werden einzelne aus roten Körnchen mit farblosen Zwischenräumen zusammengesetzte Stäbchen, sowie vielfach kleine Tuberkelbacillensplitter in rötlich gefärbter Umgebung gefunden, nach der modifizierten Gramfärbung trifft man öfter die Muchschen granulären Formen an, und zuweilen findet man auch bläulich tingierte Stäbchen bzw. Körnchen (Abb. 26).

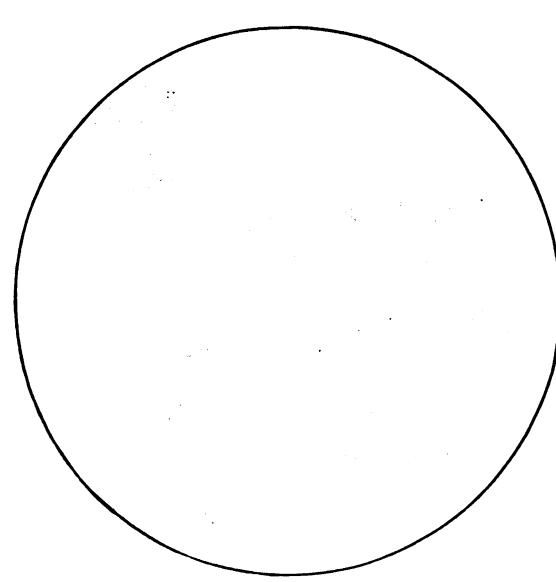


Abb. 26. Lymphdrüsenpreßsaft einer Maus, mit Rindertuberkelbacillen vorbehandelt, zwei Tage bei 37° mit Rindertuberkelbacillen zusammengebracht. Ziehlsche Färbung.

Die Ansicht, daß die Lymphocytenlager, und besonders die Lymphdrüsen nur als Filter wirksam seien, nur mechanisch Fremdkörper und Krankheitserreger zurückhalten, ist durchaus nicht zutreffend. Ihre Hauptbedeutung beruht vielmehr neben der rein mechanischen Wirkung, die zwar nicht zu unterschätzen ist, jedenfalls aber nicht die wesentlichste Rolle spielt, auf der chemischen Beeinflussung der Infektionserreger, auf ihrer bisher festgestellten Lipasenwirkung; insbesondere ist diese Funktion erwiesen bei der Tuberkulose, wie aus unseren Untersuchungen zu ersehen ist, und bei der Lues. Auf die Frage, ob und inwieweit auch die gewöhnlichen Eitererreger, Staphylokokken, Streptokokken usw. von den Drüsen beeinflußt werden, soll hier nicht näher eingegangen werden.

Milzpreßsaft von mit Tuberkelbacillen mehrfach vorbehandelten Mäusen ergibt, in analoger Weise mit Tuberkelbacillen zusammengebracht, öfter zwar schwache Veränderungen an den Bacillen, aber im ganzen sind hier die Abbauprozesse bedeutend geringer, als die durch Lymphdrüsenpreßsaft bewirkten, manchmal kaum nachweisbar. Bemerken möchte ich bei dieser Gelegenheit, daß die Bauchhöhlenflüssigkeit von mit Tuberkelbazillen mehrfach vorbehandelten Mäusen, die bis über 3 Tage mit Friedmannschen Bacillen im hängenden Tropfen zusammengelassen wurde, nur ganz leichte Veränderungen an den Bazillen hervorrief, die sehr viel geringer waren, als an den richtigen Tuberkelbacillen, ein Zeichen dafür, daß beide Bazillenarten auch chemisch nicht identisch sind, und daß daher die Friedmannbazillen auch keine spezifisch gegen menschliche Tuberkelbacillen gerichteten Fettantikörper produzieren können. Behandelt man zur Kontrolle Frösche intraperitoneal mehrmals mit Friedmannschen Bacillen vor, und läßt deren Bauchhöhlenexsudat, das die homologen Bacillen stark entfettet, auf Menschen- oder Rindertuberkelbacillen einwirken, so erhält man auch nur eine sehr geringe Lipolyse.

Weiterhin war es in diesem Zusammenhange von Interesse, experimentell festzustellen, ob durch Vorbehandlung von Mäusen mit Tuberkelbacillenfetten eine Steigerung der lipolytischen Kraft dieser Tiere sowohl für die Tuberkelbacillenfette, als auch für die Tuberkelbacillen selbst zu erzielen ist. Wurden Mäusen, die mehrfach mit Tuberkelbacillenfett vorbehandelt waren, etliche Tage nach der letzten Injektion Tuberkelbacillen eingespritzt, so zeigten sich im Bauchhöhlenexsudat nach 2 bis 3 Tagen in einem beträchtlichen Teil der Fälle an den Bacillen Auslaugungserscheinungen und Veränderungen der Fetthülle, wenn auch manchmal nur geringeren Grades. Das Bauchhöhlenexsudat von Mäusen, die mehrfach mit Tuberkelbacillenfett vorbehandelt waren, verursacht bei 2 bis 3 Tage langer Einwirkung auf Tuberkelbacillen im hängenden Tropfen bei 37° gleichfalls Zerfallserscheinungen an den Bacillen, wenn auch nicht ganz so stark, es treten häufig Körnchen auf, in Stäbchenform angeordnet, mit dazwischenliegenden ungefärbten Stellen, es entstehen Splitter mit rötlichem Hof usw. (Abb. 27). Das als Kontrolle benutzte Exsudat einer

mit Bouillon vorbehandelten Maus, mit Tuberkelbacillen zusammengebracht, ergibt negativen Befund.

Schließlich sollte durch Vorbehandlung von Mäusen mit anderen Lipoiden[28]) festgestellt werden, ob die von den Tuberkelbacillen herrührenden Fette spezifische Eigenschaften besitzen, und ob ihnen im Organismus sich bildende spezifische Lipasen entsprechen, oder ob die Vorbehandlung mit nicht von Tuberkelbacillen herrührenden Lipoiden gleichfalls eine Steigerung der auf tuberkulöse Lipoide und auf Tuberkelbacillen eingestellten Lipasen zur Folge hat. Zu diesem Behufe wurde Mäusen wiederholt Bienenwachs, Olivenöl und dgl. in die Bauchhöhle eingespritzt. Das einige Zeit nach der letzten Injektion gewonnene Bauchhöhlenexsudat wurde in der bekannten Weise 2 bis 3 Tage bei 37° mit Rindertuberkelbacillen zusammengebracht, aber das Resultat dieser Einwirkung auf Tuberkelbacillen wer so gering, daß es nicht zu vergleichen war mit den Fettabbauprozessen, die durch das Exsudat von mit Tuberkelbacillenfett, oder besonders mit Tuberkelbacillen vorbehandelten Tieren hervorgerufen wurden; an vielen Stellen waren Destruktionserscheinungen überhaupt nicht festzustellen.

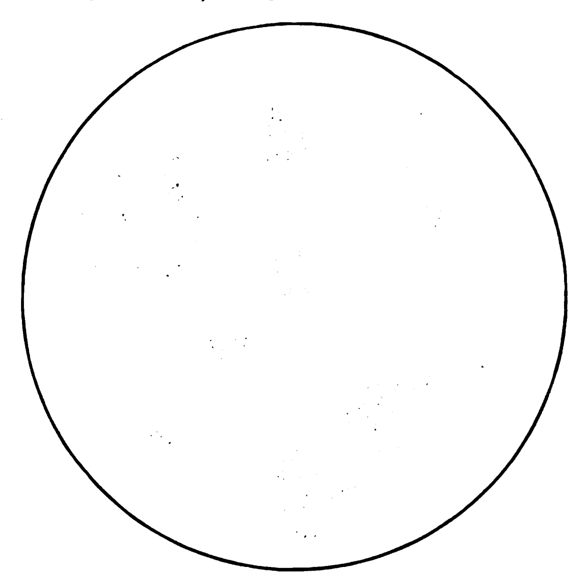


Abb. 27. Bauchhöhlenexsudat einer mit Tuberkelbacillenfett vorbehandelten Maus, 3 Tage bei 37° mit Rindertuberkelbacillen zusammengebracht. Ziehlsche Färbung.

Zum Vergleichsobjekte mit der weißen Maus, dem Repräsentanten einer tuberkuloseresistenten Tiergattung, wurde als Typus der tuberkuloseempfindlichen Tierspezies das Meerschweinchen gewählt, das ja wiederholt Gegenstand ähnlicher Untersuchungen gewesen ist. Als Resultat ergab sich hier zunächst, im Gegensatz zu den Befunden bei der weißen Maus, neben einer stärkeren Leukocytose eine spätere und geringere Ansammlung von Lymphocyten im Bauchhöhlenexsudate, eine trägere Aufnahme der Tuberkelbacillen in ihren Zelleib, und eine ganz langsame, oft unvollständige Entfettung in den einkernigen weißen Blutkörperchen. Aber auch hier sieht man schon nach der ersten Injektion, wenn auch nach wesentlich längerer Zeit, den Wachsmantel der Tuberkelbacillen in den einkernigen weißen Blutkörperchen teilweise wenigstens abschmelzen und in das Zellprotoplasma übergehen, so daß dieses deutlich rosafarben erscheint. Werden nun solche

Tiere zum zweitenmal intraperitoneal mit Tuberkelbacillen gespritzt, so wird die Beobachtung gemacht, daß jetzt der Meerschweinchenorganismus, bzw. die einkernigen weißen Zellen die Tuberkelbacillen schneller in ihren Zelleib aufnehmen, und leichter ihrer Fetthülle entkleiden. Infolge der besseren Einstellung der Lymphocytenlipase gegenüber dem Tuberkelbacillenfett beeinflussen sich jetzt Bacillen und Lymphocyten leichter, die Aufnahme in die Zellen geschieht prompter, die Lösung der nach Ziehl färbbaren Fettsubstanz von den Bacillenleibern vollzieht sich besser, und ihr Eintritt in das Zellprotoplasma bzw. ihre Verdauung daselbst erfolgt schneller. Auch außerhalb der Zellen kann man nach wiederholter Vorbehandlung von Meerschweinchen mit Tuberkelbacillen, was schon Kraus und Hofer[26]) gesehen haben, häufig Veränderungen an den Bacillen beobachten, indem sie sich nur mattrosa färben, während stärker rote Körnchen sich herausheben, indem weiterhin nur vereinzelte rote Körnchen erscheinen, zwischen ihnen farblose Lücken auftauchen, und auch manchmal blaugefärbte Granula bemerkbar werden. Wir sehen also auch bei dem höchst empfindlichen Meerschweinchen ein im Prinzip ähnliches Verhalten der Lymphocyten gegen die Tuberkelbacillen, wie bei der gegen Tuberkulose wenig empfindlichen weißen Maus. Nur besteht ein wesentlicher Unterschied insofern, als erstens von vornherein bei der Maus die lymphocytäre Reaktion und die Phagocytose eine viel stärkere ist, und vor allem die Lymphocyten über wirksamere lipatische Substanzen gegenüber den Tuberkelbacillen zu verfügen scheinen. Indessen ist durch mehrmalige Injektion auch beim Meerschweinchen der lymphocytäre Apparat auf Tuberkelbacillen gleichsam besser einzustellen. Der berühmte Kochsche Meerschweinchenversuch, wonach das gesunde Tier auf Tuberkelbacillen-Injektion ganz anders reagiert, als das bereits tuberkulös infizierte, erklärt sich wahrscheinlich, z. T. wenigstens, durch diese Befunde.

Unsere experimentellen Fesstellungen berechtigen demnach sicher zu dem Schluß, daß wir in den Lymphocyten eine natürliche Waffe gegen tuberkulöse Infektionen zu sehen haben. Diese Waffe richtet sich durch die in den Lymphocyten vorhandenen lipatischen Fermente in erster Linie gegen die lipoiden Bestandteile der Tuberkelbacillen. Es handelt sich also bei der großen Rolle, die das lymphatische System bei der tuberkulösen Infektion spielt, um eine in diesen Beziehungen zwischen Lymphocytose und Lipoiden der Tuberkelbacillen begründete Verteidigungsmaßnahme. Freilich reichen bei hochempfindlichen Rassen bzw. Individuen die ihren Lymphocyten innewohnenden Kräfte zu einem vollkommenen Schutz nicht aus. Denn trotz ad maximum gesteigerter Lymphocytentätigkeit bei mehrfach vorbehandelten Meerschweinchen gelingt eine restlose Zerstörung der Tuberkelbacillen, bzw. ihrer Fettbestandteile und Erzielung von Immunität auf diesem Wege nicht, während es bei der weniger empfindlichen Maus der Fall ist.

Auf Grund dieser Untersuchungen ist es nunmehr biologisch ver-

ständlich, daß die Lymphocyten und ihre Bildungsorgane einen je nach ihrer Funktionstüchtigkeit mehr oder weniger wirksamen Schutz gegen die Tuberkelbacillen bilden können, und vor allen Dingen ist die Erkenntnis von großer Bedeutung, worauf diese Schutzwirkung beruht; das „Wie“ und das „Wo“ der Heilwirkung ist sichergestellt, das „Wie“ insofern, als wir jetzt wissen, daß der fetthaltige Bestandteil der Tuberkelbacillen bei der Selbstheilung der Tuberkulose infolge eines fermentativen Abbaues der Bacillen schwindet, und das „Wo“ dadurch, daß wir in der Gruppe der Lymphocyten und ihrer mit gleichen funktionellen Eigenschaften ausgestatteten Bildungsorgane, vor allem den Lymphdrüsen sowie dem gesamten lymphatischen Apparate die Quelle dieses wirksamen lipolytischen Fermentes gefunden haben. Dieses Ferment ist imstande, sich nach mehrfacher Vorbehandlung leichter und innerhalb gewisser Grenzen spezifisch gegen das Tuberkelbacillenfett einzustellen, und ist nicht bloß an den Zelleib, an die lebende Zelle gebunden, sondern wird auch in die umgebende Körperflüssigkeit abgesondert. Wir können also auf Grund unserer Untersuchungen als gesetzmäßige Beobachtung feststellen, daß die Lymphocyten innerhalb des Getriebes der Abwehrstoffe des Organismus als biologisches Reagens auf Fettsubstanzen eingestellt sind.

Aus der Beobachtung des allmählichen Abbaues der Tuberkelbacillen im Organismus unter dem Einfluß des lipolytischen Lymphocytenfermentes kann man nun wichtige Rückschlüsse ziehen auch auf den komplizierten Bau der Tuberkelbacillen, die Struktur derselben deutlich erkennen.

Während die bisherigen Einzelbefunde für die morphologische Aufklärung insofern unsicher und nur wenig verwertbar waren, als sie an verschiedenen Objekten und unter verschiedenen Bedingungen ohne biologischen Zusammenhang gemacht wurden, kann man, wie wir gesehen haben, mit Hilfe unserer Methodik der systematischen Beobachtung des allmählichen Abbaues reingezüchteter, gleichmäßig vollentwickelter, in ihrer ursprünglichen Form gekannter, und von anderen Bakterien freier Tuberkelbacillen den sehr komplizierten Bau derselben bestimmen, und zwar daraus, daß gesetzmäßige Beziehungen zwischen morphologischer Struktur, färberischer Eigentümlichkeit und chemischer Beschaffenheit der einzelnen Bestandteile festgestellt werden konnten. Es ließ sich eruieren, daß jeder morphologischen Struktur gesetzmäßig ein ihr parallel gehendes färberisches Verhalten entspricht, und daß dieses wiederum durch die chemische Verschiedenheit der einzelnen Hüllen und Schichten der Tuberkelbacillen bedingt ist, die eine veränderte Affinität zu den verschiedenen Farbstoffen besitzen. Zur Bekräftigung der Befunde wurden die aus den Tuberkelbacillen durch bestimmte chemische Verfahren, Alkohol-, Ätherextraktion usw. isolierten, und insbesondere durch Koch, Aronsohn, Deycke[28]) u. a. ziemlich gut charakterisierten Einzelbestandteile bezüglich ihrer tinktoriellen Eigenschaften mit den gleichen Färbe-

methoden untersucht, und damit die Beobachtungen am Tuberkelbacillenleibe verglichen bzw. identifiziert.

Wenn wir die Probe auf die Richtigkeit unserer Befunde und unserer Vorstellungen von der morphologischen und färberischen Beschaffenheit der Tuberkelbacillen mit einer anderen Methode machen, nämlich der Beobachtung des allmählichen Wachstums der jungen Tuberkelbacillenkulturen, so sehen wir in der Tat, daß hier gerade der umgekehrte Prozeß sich abspielt; die jungen Tuberkelbacillensprößlinge durchlaufen bei ihrem allmählichen Wachstum dieselben morphologischen Entwicklungsstufen aufwärts bis zu ihrer völligen Reife, wie der Vollbacillus bei seinem Abbau rückwärts bis zu seinem völligen Verschwinden, und bieten dabei auch dieselben färberischen Eigentümlichkeiten dar. Es ist schon von Ehrlich, dann von Marmorek und Aronsohn[29]) festgestellt, daß die Jugendformen der Bacillen nicht säurefest sind, sondern sich nach Ziehl in der Gegenfarbe, blau, färben, daß sie dann erst die Gramfärbung annehmen, und noch später sich nach Ziehl, zuerst säureschwach, und dann säurefest färben lassen.

Die färberischen Befunde bei der Tuberkelbacillenentwicklung entsprechen also zeitlich genau den umgekehrten Verhältnissen, die wir beim Studium ihres fermentativen Abbaues eruiert haben, und lassen hierdurch die allmähliche Auflagerung und Imprägnierung mit den gleichen chemischen Substanzen erkennen, die wir beim Abbau schichtweise schwinden sehen.

Dieser gesetzmäßig erfolgende Abbau der Tuberkelbacillen, soweit er sich nicht bloß in der morphologischen Struktur, sondern vor allem in der jeweiligen spezifischen Färbung der einzelnen Abbauformationen äußert, gestattet ferner bestimmte Rückschlüsse auch auf die chemische Beschaffenheit der einzelnen Bacillenbestandteile. Sehr wesentlich unterstützt werden wir hierin durch die Färbung der isoliert aus den Tuberkelbacillen gewonnenen Substanzen auf dem Objektträger. Danach müssen wir annehmen, daß die äußerste homogene Begrenzungsschicht aus dem Bacillenwachs besteht, jenem Tuberkelbacillenfett, das sich nicht in kaltem Alkohol, sondern nur in Äther oder vollständig in Trichloräthylen löst, und das, wie Aronsohn feststellen konnte, und wie ich durch eigene Versuche bestätigen kann, sich nach Ziehl am intensivsten rot färbt und am stärksten säure- und alkoholfest ist. Diese Substanz umkleidet nicht bloß außen den ganzen Tuberkelbacillus, sondern bildet nach unseren Feststellungen auch die äußerste Schicht der im Innern der Tuberkelbacillen gelegenen Körnchen. Die Zwischensubstanz zwischen den einzelnen Körnern einerseits und der genannten Hülle andererseits bildet eine gleichfalls, aber wenig stark säure-, bzw. wenig alkoholfeste, nach Ziehl nur schwachrosa sich färbende Substanz, die, wie die Färbungsversuche auf dem Objektträger zeigen, dem in Alkohol sich lösenden Bestandteil des Tuberkelbacillus, dem Fettsäurelipoid entspricht. Die Muchschen Granula müssen in ihrer äußeren Lage, vielleicht neben einer Eiweißsubstanz, gleichfalls einen Fettstoff, wahrscheinlich ein Neutralfett enthalten; dafür spricht neben anderen

Gründen, z. B. der Antiforminfestigkeit der Granula, besonders der Umstand, daß Aronsohn fesststellen konnte, daß nach vollständiger Entfettung der Tuberkelbacillen durch Trichloräthylen diese nicht bloß ihre Säurefestigkeit, sondern auch die Färbbarkeit nach Much eingebüßt haben. Der innerste Kern der Tuberkelbacillen, der sich mit Methylenblau färbt, besteht aus Eiweißsubstanzen, deren besondere Eigenschaften noch nicht sichergestellt sind. Färbt man Tuberkelbazilleneiweiß, d. h. vollständig entfettete Tuberkelbacillen, auf dem Objektträger nach Ziehl, so nimmt dieses gleichfalls den blauen Farbstoff an.

Auf einige andere Stoffe, die manche Autoren in den Tuberkelbacillen gefunden haben wollen, z. B. Hemicellulose, Nuclein, Chitin usw., kann in diesem Zusammenhang nicht näher eingegangen werden, ebensowenig auf die öfter beschriebenen Keulenformen und Verzweigungen.

Wenn wir, kurz zusammengefaßt, ein Bild von der Morphologie und Chemie der Tuberkelbacillen geben wollen, so würde sich etwa Folgendes sagen lassen. Der vollentwickelte Tuberkelbacillus ist ein schlankes Stäbchen, das nach Ziehl-Neelsen gleichmäßig rot erscheint, und stark säure- und alkoholfest ist. Diese starke Säure- und Alkoholfestigkeit ist bedingt durch einen den ganzen Tuberkelbacillus umkleidenden Wachsmantel, die Wachsmantelschicht. Darunter befindet sich eine nur mattrosa färbbare Substanz, säure-, vor allem alkoholschwächer als die äußere Schicht, aus einem Fettsäurelipoid bestehend, die Lipoidzwischenschicht, in die wiederum stark säure- und alkoholfeste, aus Wachs bestehende, sich intensiv rot färbende Körnchen in Reihenform eingelagert sind, die Wachskörnerschicht. Diese wachsartigen, nicht immer gleich großen Körnchen bilden nur die äußere Umhüllung einer tieferen, nach Much schwarzviolett sich färbenden Körnchenreihe, die an manchen Stellen durch zarte Fäden miteinander teilweise verbunden sind. Diese hauptsächlich aus einem Neutralfett bestehende Schicht, die Neutralfettkörnerschicht, birgt den eiweißhaltigen Kern des Tuberkelbacillus in sich, der sich weder nach Ziehl noch nach Much färbt, sondern in der Gegenfarbe, blau, erscheint, und durch ein zartes Stäbchen verkörpert ist, in das blaue Körnchen, die Konturen des Stäbchens oft überragend, eingelagert sind, die Eiweißschicht. (Abb. 28.)

Mit Hilfe dieses Schemas, das natürlich in vielen Fällen durch mannigfache Übergangsbilder etwas verwischt ist, kann man jeden Tuberkelbacillenbefund in das ihm entsprechende Abbaustadium einreihen und auch chemisch annähernd charakterisieren. Die verschiedenen strukturellen und färberischen Befunde haben nicht nur eine rein anatomische Bedeutung, sondern können auch, was empirisch bestätigt wurde, unter Umständen von einem gewissen prognostischem Werte sein, insofern, als diejenigen Fälle, die vorwiegend tiefe Abbaustufen des Tuberkelbacillus aufweisen, eine günstigere Vorhersage gestatten, weil sie eben das Vorhandensein von wirksamen Antistoffen im Körper bekunden, während das Vorkommen von nur nach Ziehl darstellbaren un-

veränderten Bacillen auf das Fehlen von bakteriolytischen Abwehrkräften des Organismus hindeutet. Wir kommen auf diese Verhältnisse später ausführlicher zurück. Erforderlich ist hierbei natürlich, daß nicht nur nach Ziehl, sondern auch mit den kombinierten Färbemethoden untersucht wird. Da gegen die chemisch verschiedenartigen Bestandteile der Tuberkelbacillen auch verschiedene Antikörper gerichtet sein müssen, so ist es auf Grund unserer Untersuchungen unter Umständen möglich, aus solchen Bacillenbefunden, die typische Abbaustadien aufweisen, das Fehlen bzw. Vorhandensein bestimmter chemischer Gegenstoffe zu erkennen.

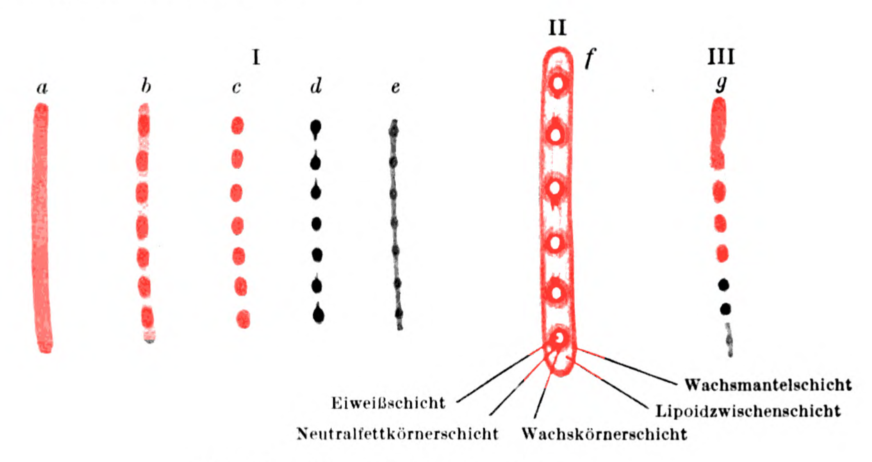


Abb. 28. Schematische Darstellung

I. des Baues und der chemischen Beschaffenheit der einzelnen Schichten des Tuberkelbacillus (*a* bis *e*),
II. des Längsschnittes durch einen Tuberkelbacillus (*f*) und
III. eines ungleichmäßig abgebauten Tuberkelbacillus (*g*).

Bei kombinierter Färbung, die es gestattet, alle Hüllen und Schichten des Tuberkelbacillus zur Darstellung zu bringen, kann man aus den Befunden der verschiedenen Abbaustadien, die man auf Grund dieser Untersuchungen nicht bloß morphologisch, sondern auch chemisch charakterisieren kann, entscheiden, ob und welche Abwehrmittel des Organismus vorhanden, bzw. wirksam sind, welchen unmittelbaren Einfluß sie auf die Tuberkelbacillen selbst ausgeübt haben, inwieweit sie imstande gewesen sind, sie abzubauen. Gewisse Schwierigkeiten sind allerdings nicht zu verkennen, z. B. die sichere Feststellung der Muchschen Granula, und vor allem die Erkennung der eiweißhaltigen Bestandteile des Tuberkelbacillus, innerhalb anderer Bakteriengemische. Es wäre interessant, Paralleluntersuchungen anzustellen zwischen den mit Hilfe der Deycke-Muchschen Partialantigene gefundenen Antistoffen und den aus dem Abbau der Tuberkelbacillen im Körper selbst erschlossenen, bakteriolytischen Kräften, wobei die Tatsache zu berücksichtigen ist, daß die Kutanreaktionen gegen leblose Bestandteile

der Tuberkelbacillen keinen zuverlässigen Maßstab abgeben für die im Blute kreisenden, tatsächlich wirksamen Abwehrstoffe gegen lebende Tuberkelbacillen.

In diesem Zusammenhange ist es von Interesse, auf das Zustandekommen der Tuberkulinreaktion, und auf das Wesen der Tuberkulinwirkung kurz einzugehen.

Im tuberkulösen Gewebe sind Antistoffe gefunden, die, wenigstens was die Antikörper gegen die Fettbestandteile der Tuberkelbacillen angeht, nach unseren Untersuchungen von dem reaktiven, umgebenden Lymphocytenwall herstammen; aus dieser Tatsache ergibt sich eine im wesentlichen der Wassermann-Bruckschen und Wolff-Eisnerschen[30]) Anschauung ähnliche Theorie des Eintritts der Herdreaktion nach Tuberkulininjektionen.

Von Wolff-Eisner ist nur auf die Eiweißsubstanz des Tuberkulin Rücksicht genommen worden, die bei der Aufschließung frei werden und toxisch wirken soll, während die antigene Fettkomponente, und die durch die Lymphocyten repräsentierten, im tuberkulösen Gewebe vorhandenen lipolytischen Antistoffe nicht in Rechnung gezogen wurden, da diese Beziehungen zwischen Tuberkelbacillen und Lymphocyten nicht bekannt waren. Daß aber bei der Tuberkulinreaktion der Eiweißbestandteil der Tuberkelbacillen nicht die alleinige Rolle spielt, geht schon aus dem pathologisch-anatomischen Befund der lokalen lymphocytären Reaktion hervor; diese lipolytischen Zellen sind, soweit unsere Kenntnisse reichen, nur auf lipoide, und nicht auf Eiweißsubstanzen abgestimmt. Übrigens ist auch von anderer Seite[31]) hervorgehoben worden, daß bei der Tuberkulinwirkung ein Lipoidkörper von maßgebender Bedeutung ist. Daß dem so sei, erhellt schon daraus, daß Tuberkulininjektion, wie gesagt, reaktiv Lymphocytenansammlung[32]) bewirkt, daß nach Tuberkulineinträufelung in die Bindehaut lokale Lymphocytenvermehrung[33]) zustande kommt, und daß auch im Tuberkulinpapelblut[34]) eine Lymphocytose nachgewiesen ist.

Tuberkulin wird ferner in seiner reaktiven Wirkung durch vorherige Pepsinverdauung nicht abgeschwächt. Die einzelnen Bestandteile des Tuberkelbacillus erzeugen, isoliert subcutan injiziert, histologisch verschiedenartige Veränderungen; was uns hier besonders interessiert, ist die Feststellung, daß die Fettbestandteile eine lokale Lymphocytenvermehrung hervorrufen[35]), ein Befund, der mit unseren Ergebnissen und ihrer Deutung völlig übereinstimmt.

Das Tuberkulin, bei dessen Reaktions- und Heilwirkung neben den Eiweißstoffen also die Fettsubstanz eine bedeutende Rolle spielt, wird auf seinem Kreislauf durch den Körper deshalb gerade in der Umgebung des Krankheitsherdes gebunden, verankert und abgebaut, weil hier die zu ihm passenden spezifischen Antistoffe, die fettspaltenden Lymphocyten, die sich spezifisch auf das Tuberkellipoid eingestellt haben, vorhanden sind. Tatsächlich findet ja auch die Herdreaktion in der Zone der Lymphocytenumwallung statt; hier stoßen Antigen und Antikörper zusammen. Das Tuberkulin wird dann weiterhin durch das

im Krankheitsherde befindliche, sagen wir, Antituberkulin abgebaut, und infolge des Freiwerdens toxischer Substanzen wird eine reaktive Entzündung und Fieber erzeugt.

Wenn im Körper keine Antistoffe gegen Tuberkelbacillen vorhanden sind, wie beim Fehlen einer Tuberkulose überhaupt, oder bei sehr schweren Tuberkuloseformen mit mangelnden Abwehrvorkehrungen des Organismus, so tritt dementsprechend auch keine Tuberkulinreaktion ein.

Ähnliche Vorgänge wie im tuberkulösen Herde spielen sich auch im Blute ab, weil auch dort, wenn auch nicht so konzentriert, Antistoffe gegen das Tuberkelgift kreisen. Ist infolge der Einwirkung des injizierten lipoidhaltigen Tuberkulins auf das im Körper vorhandene lipolytische Antituberkulin viel überschüssiges Tuberkulin zurückgeblieben, was bei Einverleibung von zu großen Tuberkulindosen der Fall ist, so kann der Organismus geschädigt werden, weil zu dem alten Gift, dessen sich der Körper durch Antistoffproduktion schon nicht erwehren konnte, noch ein neues hinzutritt, gegen das der geschwächte Organismus machtlos ist. Ist die Dosis indessen dem Antikörpergehalt entsprechend, oder nur um ein geringes stärker, so ist es möglich und wahrscheinlich, daß je nach der Reaktion des Organismus durch die in bestimmten Zwischenräumen erneute, allmählich gesteigerte Dosierung des Tuberkulins die Antistoffproduktion gegen dasselbe wirksam angeregt wird. Auf Grund dieser Erwägungen ist es verständlich, warum gerade dann die Wirksamkeit der Tuberkulintherapie deutlich hervortritt, wenn mit kleinen, eine kaum merkbare Reaktion hervorrufenden Dosen begonnen wird[36], und mit diesen erst nach vollkommenem Abklingen der Reaktionserscheinungen allmählich gestiegen wird, bis der widerstandsfähiger gewordene Körper in den Stand gesetzt wird, die zu seiner Entgiftung nötigen Antistoffmengen selbst zu produzieren.

Die auffallende Erscheinung, daß auch Lepröse auf Tuberkulin reagieren, findet darin ihre Erklärung, daß der dem Tuberkelbacillus chemisch verwandte fetthaltige Lepraerreger ebenfalls ein stark lymphocytenhaltiges Entzündungsprodukt, das Leprom, erzeugt, daß dort ebenfalls ein lipatischer Antistoff gegen das lepröse Lipoid entsteht, an den der ihm verwandte Fettbestandteil des Tuberkulins gebunden wird.

Die Beziehungen zwischen Tuberkelbacillus und Lymphocyten erklären sich also in folgender Weise. Der Tuberkelbacillus hat eine, bzw. mehrere, z. T. verschiedenartige fetthaltige Hüllen und einen eiweißhaltigen Kern. Als Reaktion auf das Eindringen des Bacillus beobachtet man im Organismus die Entstehung eines die Tuberkelbacillen einkreisenden Lymphocytenwalles. Zum großen Teil besteht der Tuberkel pathologisch-anatomisch aus Lymphocyten; die im Tuberkel enthaltenen Epitheloidzellen lassen die einen vom Bindegewebe abstammen, andere, vielleicht die Mehrzahl, halten sie für Lymphocytenabkömmlinge. Erst neuerdings ist wieder erklärt worden, daß die Initialtuberkelbildung aus großen Mononucleären, umgeben von Lympho-

cyten, besteht, die die Vorstadien der Epitheloidzellen seien[37])*). Baumgarten[38]) nimmt bekanntlich an, daß die fixen Bindegewebszellen wuchern bis zur Entwicklung der Epitheloidzellen, und daß sekundär Lymphocyten aus den Blutgefäßen auswandern. Das ist jedoch sicher, daß Lymphocyten nicht bloß in der Peripherie des Tuberkels, sondern auch innerhalb desselben, zwischen den Epitheloidzellen, sich befinden. Selbst die von Joest aufgestellte Behauptung[39]), daß im Beginn der Tuberkelbildung Lymphocyten zugrunde gehen, läßt das nahe Verhältnis beider zueinander deutlich erkennen. Sind die Tuberkelbacillen in ihrer Virulenz abgeschwächt, so rufen sie nur eine geringgradige Lymphocytenansammlung hervor. Infolge des in den Lymphocyten enthaltenen fettspaltenden Fermentes, welches die lipoiden Bestandteile der Tuberkelbacillen abzubauen imstande ist, und welches auch in die Umgebung des Krankheitsherdes, in die Gewebssäfte des tuberkulösen Organismus ergossen wird, gelingt es, im tuberkulösen Herde Antistoffe nachzuweisen[40]), und im Serum Tuberkulöser Substanzen zu finden, welche die Ätherextrakte der Tuberkelbacillen präcipitieren[41]). Der lymphocytenreiche Liquor cerebrospinalis bei tuberkulöser Meningitis[42]) agglutiniert Tuberkelbacillen, enthält Stoffe, welche ihre fettartigen Substanzen chemisch zu beeinflussen vermögen. In stark lymphocytenhaltigem Material, in lymphocytenreichen Tuberkeln, in tuberkulösen Lymphdrüsen usw.[43]) verlieren infolge der lipolytischen Einwirkung der Lymphocyten die Tuberkelbacillen ihre Fetthülle, färben sich daher nicht mehr nach der Ziehlschen Methode, welche nur die Wachs- bzw. Lipoidschichten färbt, sondern es wird nur der Tuberkelbacillenrest, der wesentlich aus Neutralfetten besteht, nach der Gramschen Methode tingiert. Auf den innersten, eiweißhaltigen Tuberkelbacillenkern, der auch giftig ist, können nur solche Substanzen heilend einwirken, die die toxische Eiweißsubstanz der Bacillen vernichten; daher der günstige Einfluß des Hetols[44]) usw. wegen des durch die reaktive polynucleäre Leukocytose zur Wirksamkeit gelangten proteolytischen Fermentes[45]).

Ähnlich wie bei der Tuberkulose liegen die Verhältnisse bei der Lepra; die Leprabacillen verhalten sich färberisch ebenso wie die Tuberkelbacillen, auch sie enthalten eine Fettsubstanz, mit der man immunisieren[46]) kann, und gleichzeitig wird bei der Lepra eine beträchtliche, zum mindesten lokale Lymphocytose[47]) beobachtet. Während des Heilungs- und Immunisierungsprozesses treten Veränderungen der Färbbarkeit der Leprabacillen auf, die prinzipiell an Beobachtungen erinnern, die den Muchschen granulären Formen der Tuberkelbacillen ähnlich sind[48]), und die nach meiner Ansicht auch durch die nämliche Ursache bedingt sind. Deycke[49]) fand, daß mit der allmählichen Ent-

*) Vielleicht spielt bei der Bildung der Epitheloidzellen aus lymphocytären Elementen neben der aktiven Gestaltsveränderung infolge der Funktion und Anpassung an das Antigen auch eine passive, infolge gegenseitigen Druckes der vielen den Tuberkelinhalt umlagernden Zellen eine Rolle, ähnlich wie wir es bei der Umlagerung eines Fetttropfens durch Lymphocyten beobachtet haben.

fettung der Leprabacillen auch ihre typische Färbung abnimmt, und daß hiermit auch der Heilungs- bzw. Immunisierungsprozeß gleichen Schritt hält. Bei dieser Entfärbung bzw. Entfettung und gleichzeitigen Entgiftung müssen nun die einkernigen weißen Zellen eine sehr bedeutende Rolle spielen, da gerade auf Schnitten der Milz und der Lymphdrüsen konstatiert werden konnte, wie der rote Farbstoff der Fettsubstanz von den Bacillenleibern sich loslöste, und in das Zellinnere überging, so daß das Protoplasma deutlich rot gefärbt war. Es sind also auch für diese, dem Vorgange bei den Tuberkelbacillen analoge, durch die Entfettung bedingte Entgiftung der Leprabacillen die mit lipolytischen Eigenschaften ausgestatteten einkernigen weißen Zellen und ihre Produktionsstätten von ausschlaggebender Bedeutung.

Bei der Aktinomykose und dem Rhinosklerom, deren Erreger gleichfalls fettartig sind, sind die reaktiven Lymphocyten, und besonders die höchstwahrscheinlich von ihnen abstammenden Epitheloidzellen häufig mit Fetttröpfchen und Lipoiden erfüllt.

5. Beziehungen der Lymphocyten zur Syphilis. Wassermannsche Reaktion.

Im höchsten Grade bemerkenswert sind weiterhin die vielfachen Beziehungen, die zwischen Lueserreger, Lymphocytose, Fettspaltung, Spirochätenauflösung und Wassermannscher Reaktion, bzw. Antikörperbildung bestehen.

Die Beziehung der Syphilis zu den Lipoiden wird schon durch den Lipoidcharakter des bei der Wassermannschen Reaktion in Tätigkeit tretenden Antigens erwiesen. Die Luesspirochäten sind lipoidhaltig oder sondern ein lipoides Toxin ab, sie widerstehen der Pepsin-Salzsäureverdauung, werden durch 96% Alkohol, taurocholsaures Natron, Saponin, Galle usw. gelöst (Uhlenhuth und Mulzer, E. Hoffmann[50a]); sie erzeugen, wie alle lipoiden Antigene, eine lokale Lymphocyten- bzw. Plasmazellenreaktion, die Syphilis geht mit einer Vermehrung der Lymphocyten[50]) im Blute und mit Lymphdrüsenschwellung einher, das Blutserum Luetischer besitzt erhöhtes Fettspaltungsvermögen[51]), dessen Stärke anscheinend parallel ist dem Grade der erzielten Immunität, und enthält Antikörper gegen das Syphilisantigen, die die Wassermannsche Reaktion geben. Auch die Cerebrospinalflüssigkeit insbesondere bei progressiver Paralyse enthält starke Lymphocytenvermehrung[52]), besitzt erhöhte Lipasenwirkung[53]), und gibt positive Wassermannsche Reaktion[54]).

Zwischen den drei letztgenannten Krankheiten, der Tuberkulose, der Lepra und der Lues, bestehen insofern gewisse biologische Ähnlichkeiten, als sie alle fettartige Antigene haben und alle eine reaktive Lymphocytose aufweisen. Die schon hierin sich zeigende biologische Verwandtschaft der genannten Krankheiten äußert sich auch noch durch vielfache andere Wechselbeziehungen zwischen ihren Antigenen einerseits und den Antikörpern andererseits. Bevor ich weiter auf die Befunde bei der Syphilis eingehe, möchte ich diese interessanten Beziehungen

etwas näher erörtern. Das Serum Lepröser gibt mit Ätherauszügen aus Lepraknoten sowie aus Tuberkelbacillen[55]) und mit Syphilisantigen[56]) Komplementbindung. Andererseits gibt Lepraextrakt[57]) auch mit Syphilitikerserum Komplementbindung. Tuberkulin ruft nicht bloß bei Tuberkulösen, sondern auch bei Lepra[58]), zuweilen auch bei Syphilis[59]) Reaktionen hervor, und hat einen Heileffekt bei der Behandlung der Lepra. Nach Tuberkulininjektionen sind bei Leprösen in den Lepraknoten nach der Ziehlschen Methode Leprabacillen oft nicht nachweisbar[60]), sondern nur nach Gram, was, wie wir gesehen haben, auf eine durch reaktive lymphocytäre Einwirkung erzeugte, wenigstens teilweise Entfettung der Bacillen hinweist. Nach Einspritzung von Tuberkulin, bei dem auch die Fettsubstanz eine wesentliche Rolle spielt, entsteht, wie schon erwähnt, eine Lymphocytose, Bildung von Antituberkulin, und das nach Injektionen von großen Tuberkulindosen bei Tieren sich bildende lokale Exsudat enthält eine Lipase. Nach Tuberkulineinträufelung in die Conjunctiva kommt ebenfalls Lymphocytenvermehrung zustande[61]), und bei der Spirochätenüberimpfung auf die Kaninchenhornhaut bilden sich gleichfalls Anhäufungen von Lymphocyten[62]). Salvarsan ruft eine Reaktion auch in tuberkulösen Herden hervor[63]); Nastin, das in gewissem Sinne spezifisch bei Lepra wirkt, soll auch therapeutisch bei Tuberkulose zu verwenden sein, Tuberkelbacillen lösen sich darin auf, und Meerschweinchen kann man angeblich mit Nastin gegen spätere tuberkulöse Infektion schützen.

Diese, ohne genaue Kenntnis der inneren biologischen Vorgänge unverständlichen, zusammenhanglosen und sogar den Gesetzen der Spezifität anscheinend widersprechenden Beziehungen erklären sich einfach in folgender Weise: Bestimmte lipoidhaltige Antigene veranlassen auch infolge der gesetzmäßig eintretenden Lymphocytose die Produktion bestimmter fettspaltender, als Antikörper wirkender Fermente von Amboceptorencharakter, die sich annähernd spezifisch einstellen. Diese Anpassung, diese Einstellung ist aber nicht absolut genau; worauf diese Ungenauigkeit beruht, worin sie ihren Grund hat, konnte durch unsere Untersuchungen über Hämagglutination und Hämolyse experimentell verständlich gemacht und unter dem Mikroskope direkt beobachtet werden. Wenn man eine Maus mit Rinder- und Hammelblut vorbehandelt, so sieht man, wie die einkernigen Zellen des Exsudates auf dem Objektträger die homologen roten Blutkörperchen stürmisch agglutinieren, wie aber auch Gänseblutkörperchen in geringem Grade durch die Lipase der einkernigen Zellen chemotaktisch angezogen werden. Man beobachtet direkt unter dem Mikroskope das Phänomen. das v. Wassermann als die Entstehung von „Zerstreuungskreisen“ bezeichnet.

Ebenso wie bei der Hämagglutination und Hämolyse der lipatische Amboceptor der Lymphocyten sich zwar annähernd spezifisch gegen die homologen roten Blutkörperchen einstellt, dabei aber auch in geringem Grade nahe lipoidverwandte Erythrocyten mit beeinflußt, so verhält es sich auch bei der Antistoffbildung gegenüber den Infektionen, deren Erreger

lipoidhaltig sind, bzw. deren lipoide Antigene eine chemische Ähnlichkeit miteinander besitzen, in unserem Falle also bei Lues, Tuberkulose, Lepra. Ihre fettartigen Antigene erzeugen eine reaktive Lymphocytose, die sowohl lokal im Infektionsherde, als auch meist im Blute des Gesamtorganismus konstatierbar ist. Die durch die jeweiligen lipoiden Krankheitserreger chemotaktisch angelockten Lymphocyten sondern nun ein Ferment ab, das sich gegenüber dem betreffenden Antigen annähernd spezifisch einstellt, aber dieser Antikörper ist eben nicht absolut spezifisch, sondern reagiert in gewisser Weise auch auf nahe verwandte Antigene. Da chemisch verwandte Antigene auch ähnlich gebaute Antikörper erzeugen, so kommt es, daß innerhalb einer Familiengruppe ein Antikörper zu verschiedenen Antigenen und umgekehrt Beziehungen hat. Wir werden später bei der Besprechung des Zustandekommens der entzündlichen Granulationsneubildungen Gelegenheit haben, noch genauer auf diese biologischen Erscheinungen zurückzukommen. Wir beobachten aus einem ähnlichen Grunde erfahrungsgemäß, daß Heilmittel, die chemotherapeutisch ein bestimmtes Antigen treffen, ein nahe verwandtes in gewissem Sinne mit beeinflussen; so wirkt Salvarsan nicht bloß auf die Luesspirochäte, sondern auch auf die Erreger des Rekurrens, der Frambösie usw.[64]).

Das Lipoid der Syphilisspirochäten scheint nun eine besondere Ähnlichkeit mit dem Lecithin zu haben. Diese Ähnlichkeit geht soweit, daß man beim Anstellen der Wassermannschen Reaktion, allerdings nur innerhalb gewisser Grenzen, anstatt des Luesantigens Lecithin setzen kann, und daß syphilitisches Serum Lecithin in vitro ausflockt[65]), daß im Reagensglase eine Bindung zwischen Lecithin und Luesantitoxin eintritt[66]). Wenn nun an Stelle des Luesantigens Lecithin treten kann, wenn das aus lymphocytenreichem Blut stammende Serum Luetischer ein erhöhtes Fettspaltungsvermögen besitzt und Lecithin ausfällt, wenn ferner diese im Blut Syphilitischer befindlichen Antistoffe die Wassermannsche Reaktion geben, so durfte man annehmen, daß die, durch mehrfache Injektionen von Lecithin in die Brust- und Bauchhöhle von Tieren entstandenen Exsudate, die, wie ich experimentell feststellen konnte, auch sehr lymphocytenreich sind, auch ein erhöhtes Fettspaltungsvermögen besitzen und auch Lecithin ausflocken, daß ferner insbesondere Milz, Lymphdrüsen und oft auch die Blutflüssigkeit, die mit den gleichen Eigenschaften ausgestattet sind, vielleicht nicht bloß als Antikörper, als Amboceptoren gegen Lecithin, sondern gegen das ihm chemisch nahe verwandte Luesantigen selbst, bzw. dessen Lipoidanteil gerichtet sind und mit ihm Komplementbindung geben.

Tatsächlich konnte ich schon vor einer Reihe von Jahren durch vielfache Tierversuche den experimentellen Nachweis[69]) für die oben ausgesprochene Vermutung erbringen.

Das Material wurde dadurch gewonnen, daß man Kaninchen und Meerschweinchen in die Brust- und Bauchhöhle Lecithin in Emulsion, oder meist in öliger Lösung injizierte, und zwar gewöhnlich innerhalb von 2 Wochen 3 mal. Die jedesmal injizierte Menge betrug bei Kaninchen intraperitoneal 5 bis 6 ccm, intrapleural 2 bis 3 ccm, bei Meerschweinchen wurden in die Bauchhöhle 4 bis 5 ccm,

in die Brusthöhle etwa 2 ccm eingespritzt. Als Präparate wurden verwandt die 10proz. Lecithinemulsion Merck, das Mercksche Lecithin in 10proz. öliger Lösung, ferner die öligen Lecithinlösungen von **Riedel** und **Agfa**. Zur Kontrolle wurden eine Anzahl Tiere unvorbehandelt auf Wassermannsche Reaktion untersucht.

Gewöhnlich 5 bis 6 Tage nach der letzten Injektion wurden die Tiere getötet, das Serum derselben, inaktiviert, ohne weiteres für die Untersuchung benutzt, Brust- und Bauchexsudat wurde von dem ausgefällten Lecithin abfiltriert und inaktiviert, während Milz, Mesenterialdrüsen und Leber, in einigen Fällen auch das Netz und Pankreas, mit selbstzubereiteter physiologischer Kochsalzlösung maceriert, filtriert und dann inaktiviert verwandt wurden. Bei Meerschweinchen wurden gewöhnlich Milz, Mesenterialdrüsen und Leber im Verhältnis von 1 : 3 physiologischer Kochsalzlösung maceriert, beim Kaninchen 1 : 5. Als Luesantigen wurde ausschließlich alkoholischer Fötalleberextrakt benutzt. Die Versuche wurden stets in gleicher Weise vorgenommen, das beigefügte Protokoll eines solchen (Tab. 1) mag Auskunft geben über Einzelheiten der Anordnung, über das Verhältnis der verwandten Mengen, die Kontrollen usw. In einer Reihe von Fällen wurde nicht bloß 0,1 des Materials, sondern auch noch 0,2 und 0,05 verwandt.

Meerschweinchen 3 mal mit Lecithin-Merck ölige Lösung vorbehandelt.
Mazeration der Organe mit Kochsalzlösung 1 : 3.

Nr.	Inaktiviertes, filtriertes Material 0,1 cm	Extrakt 1 : 6	Kompl. 0,05	Hämolyt. Ambocept. 0,00045	Habl. 5 Proz.	Resultat
1	Serum					Spur Hemmung
2	Bauchexsudat .					Mäßige Hemmung
3	Brustexsudat .	0,5	0,05	0,00045	0,5	Starke Hemmung
4	Lymphdrüsen .					Mäßige Hemmung
5	Milz					Starke Hemmung
6	Leber					Fast kompl. Hemmung
7	Serum					Kompl. Hämolyse
8	Bauchexsudat .					Mäßige Hämolyse
9	Brustexsudat .	—	0,05	0,00045	0,5	
10	Lymphdrüsen .					
11	Milz					Kompl. Hämolyse
12	Leber					
13	—	0,5	0,05			Kompl. Hämolyse
14	—	0,5	—	0,00045	0,5	Kompl. Hemmung
15	—	—	0,05			Kompl. Hämolyse
16	—	—	—			Kompl. Hemmung

Aus den Untersuchungen ergibt sich als **fast konstanter Befund**, daß die Milz, die Mesenterialdrüsen und die Leber der mit intrapleuralen und intraperitonealen Injektionen von Lecithin vorbehandelten Tiere die **Wassermannsche Reaktion gegenüber Luesantigen geben**, daß dies auch die **Brust-** und in geringerem Grade die **Bauchexsudate tun**, ferner bei Meerschweinchen auch das Blutserum, während das Blutserum gerade von Kaninchen nur ausnahmsweise eine geringe Hemmung verursacht. **Wassermann** und **Citron** ist es ebenfalls bei ihren Versuchen nicht gelungen, durch **subcutane** Injektionen von Lecithinemulsion, im Serum von Kaninchen komplementbindende Substanzen für Lipoide, speziell für Lecithin zu erzeugen, und auch **Dohi**[70]) fand unter 5 Versuchen bei Kaninchen nur einmal eine Veränderung der Serumreaktion. Auch bei meinen Untersuchungen der durch **intrapleurale** und **intraperitoneale** Injektionen von Lecithin vorbehandelten **Kaninchen** gab deren **Serum** nur ganz ausnahmsweise eine Hemmung gegenüber Luesantigen, zeigte vielmehr fast stets komplette Hämolyse. Brust- und Bauchexsudat hemmen in einzelnen Fällen teilweise selbst, während die Milz nur ausnahmsweise, die Mesenterialdrüsen nur

hin und wieder eine geringe Selbsthemmung zeigen; die Leber hemmte in der angewandten Dosis in einer größeren Anzahl von Fällen selbst. Stets aber hemmten die Kontrollen deutlich weniger als beim Wassermannschen Versuch.

Die obigen Feststellungen, daß nämlich die nach Lecithininjektionen auftretenden entzündlichen lymphocytenreichen Exsudate, ferner die Macerationen von Milz, Lymphdrüsen und Leber, bei Meerschweinchen in geringerem Grade auch das Serum, inaktiviert, also amboceptorenhaltig, komplementbindende Eigenschaften gewinnen gegenüber alkoholischem Extrakt aus luetischer Fötalleber, erscheinen nun bedeutungsvoll für das Verständnis des Wesens des Luesantigens sowohl, wie besonders der Wassermannschen Reaktion. Ich konnte nachweisen, daß auch Lipoide, z. B. Lecithin, imstande sind, unter gewissen Voraussetzungen als Antigene zu wirken und Reaktionsstoffe bzw. Antikörper zu erzeugen, und daß diese Antikörperbildung auf einer spezifischen lipolytischen Amboceptorenwirkung beruht, daß die Quelle für diese fermentative Wirkung in den in dem Exsudate in großen Mengen vorhandenen Lymphocyten und ihren Bildungsorganen, vornehmlich den Lymphdrüsen und der Milz, zu suchen ist, daß ferner diese Substanzen bzw. Organe durch die Vorbehandlung an Fettspaltungsvermögen zunehmen, sich spezifisch einstellen und mit Luesantigen Komplementbindungsreaktion geben. Auch das luetische Blut ist lymphocytenreich, das Serum besitzt erhöhtes Fettspaltungsvermögen, flockt Lecithin aus und enthält Antistoffe gegen das Luesgift, die die Wassermannsche Reaktion bedingen.

Es drängt sich also ganz von selbst die Ähnlichkeit der durch die oben geschilderte Vorbehandlung mit Lecithin erzielten Antistoffe mit den biologisch nachweisbaren Antistoffen gegen das wirkliche luetische Gift, bzw. seinen lipoiden Anteil auf. Beide sind lymphocytenreich, beide haben ein relativ hohes Fettspaltungsvermögen, beide fällen Lecithin aus und beide geben mit alkoholischem Fötalleberextrakt Komplementbindungsreaktion.

Ich fand also meine schon vor 10 Jahren ausgesprochene Vermutung experimentell bestätigt, daß bemerkenswerte ursächliche Beziehungen bestehen zwischen Lueserreger, Lymphocytose, Fettspaltung und Wassermannscher Reaktion. Diese letztere steht eben in einem gewissen Zusammenhange mit einer spezifischen Lipolyse, einer Alteration, einer Art Verdauung des fetthaltigen Antigens durch die spezifisch eingestellte und in das Serum übergetretene Lipase der lymphocytären Elemente des Blutes und ihrer Bildungsorgane. Zwischen Luesantigen und Antikörper bestehen anscheinend ähnliche chemische Beziehungen, wie zwischen lipoider und spezifisch lipolytischer Substanz. Das luetische Serum enthält ein gegen das lipoide Luesantigen spezifisch eingestelltes, aus den Lymphocyten stammendes lipatisches Proferment, einen Amboceptor*), der beim An-

*) Anmerk. b. d. Korrekt. Tatsächlich hat v. Wassermann neuestens den Amboceptorencharakter der Reagine festgestellt und die „Wassermann-Substanz" praktisch-diagnostisch verwertet; die Identität dieser mit dem aus den Lymphocyten stammenden spezifisch lipolytischen Amboceptor ist sehr wahrscheinlich.

stellen der Reaktion durch das sogenannte Komplement aktiviert wird, und an das Luesantigen oder eine ihm chemisch sehr nahe stehende Substanz herantritt, es spaltet; ist im Serum keine spezifische Lipase, kein zum Luesantigen passender Amboceptor enthalten, so tritt das Komplement an den hämolytischen Zwischenkörper; wir kommen später noch kurz darauf zurück. Daß außerdem noch physikalisch-chemische Vorgänge eine, jedoch untergeordnete, Rolle spielen, ist im höchsten Grade wahrscheinlich. Diesbezügliche Untersuchungen, die aber noch nicht ganz abgeschlossen sind, sprechen durchaus für die Richtigkeit dieser Auffassung.

Der positive Ausfall der Wassermannschen Reaktion würde also nicht unmittelbar das Vorhandensein von syphilitischen Herden, von Spirochäten im Organismus beweisen, sondern nur mittelbar anzeigen, daß in dem betreffenden Organismus ein spezifisch gegen das lipoidartige Syphilisvirus, oder ausnahmsweise gegen eine ihm chemisch sehr nahe verwandte lipoide Substanz gerichteter fettspaltender Antistoff vorhanden bzw. frei ist, daß infolgedessen also in dem betreffenden Körper Syphilisvirus oder ein ihm chemisch sehr nahe stehendes enthalten ist. Da sich Antikörper gegen das Luesantigen nur dann bilden, wenn der Körper mit Luesgift infiziert ist, so drückt der Nachweis dieser Antikörper, wenn auch nicht unmittelbar, so doch mittelbar das Befallensein des Organismus von Lues aus. Der negative Ausfall der Wassermannschen Reaktion besagt nicht direkt, daß der Organismus nicht syphilitisch ist, bzw. daß die Syphilis geheilt ist, sondern er verkündet nur, daß in dem betreffenden Organismus zurzeit keine spezifisch lipolytischen Antikörper gegenüber dem Luesantigen vorhanden bzw. frei und nachweisbar sind.

Diese Anschauung steht auch im Einklang mit dem sonst schwer verständlichen Befunde einer sehr häufig negativen Wassermannschen Reaktion bei Lues maligna[71]), da hier infolge der Reaktionslosigkeit[72]) des lymphatischen Apparates keine spezifisch lipolytische Antistoffe gebildet werden trotz Bestehens von Syphilis. Tritt aber einmal bei der Lues maligna ein plötzlicher Umschwung von negativer zu positiver Reaktion ein, so ist das klinisch erfahrungsgemäß als ein günstiges Zeichen aufzufassen[73]). Da also Spirochätenherde im Körper vorhanden sein können, ohne daß sie entzündliche lymphocytäre Reaktionen hervorzurufen brauchen, so wird als biologischer Ausdruck dieses Fehlens der Lymphocyteninfiltration, der lipatischen Amboceptorenwirkung, auch die Wassermannsche Reaktion negativ sein. Aus diesem Umstande erklärt sich auch ohne weiteres die Erfahrungstatsache, daß der negative Ausfall der Wassermannschen Reaktion nicht immer beweisend ist für das Fehlen von Syphilis. Die auffallende Beobachtung ferner, daß in vielen Fällen von latenter Lues die Wassermannsche Reaktion negativ ist, wird durch den tatsächlich auch anatomisch feststellbaren Befund verständlich, daß zeitweise eine entzündliche lymphocytäre Reaktion um die Krankheitsherde fehlt, daß die im Körper vorhandenen Spirochäten reaktionslos liegen,

daß „die Infektion ruht“, daß also lipatische Antikörper in diesen Zeiten nicht gebildet werden, bzw. durch die Wassermannsche Reaktion biologisch nicht nachweisbar sind. Also auch die Fälle von latenter Syphilis mit negativem Wassermann sprechen für meine Anschauung, daß die Wassermannsche Reaktion nicht der unmittelbare Ausdruck für das Vorhandensein von Spirochätenherden im Körper, für das Befallensein mit luetischem Virus ist, sondern nur anzeigt, ob spezifische amboceptorartige Lipasen gegen dieses im Organismus vorhanden bzw. nachweisbar sind. Denn beim Übergang vom Latenzstadium mit negativer Reaktion in das manifeste mit positivem Wassermann ist ja keine neue Spirochäteninvasion, keine Neuinfektion eingetreten, sondern der Prozeß ist nur so zu deuten, daß während der Latenzzeit mit negativer Reaktion die tatsächlich vorhandenen Spirochäten keine entzündliche lymphocytäre Infiltration der Krankheitsherde verursachen, die ihrerseits die Quelle der Antikörper, der Ursprung der Reagine sind, daß dagegen bei manifester Lues bzw. in der Latenzperiode mit positivem Wassermann diese entzündlichen lymphocytären Reaktionen vorhanden sind, die ihren biologischen Ausdruck finden in der Nachweisbarkeit der komplementbindenden lipatischen Profermente. Wenn hereditär syphilitische Kinder bzw. Kinder syphilitischer Eltern eine negative Reaktion haben, zeigen sie gewöhnlich auch keine manifesten Erscheinungen. Aus diesem Grunde ist auch in lokalen syphilitischen Krankheitsherden, wie z. B. bei der Iritis syphilitica, im Kammerwasser die Wassermannsche Reaktion früher positiv, weil die aus den lymphocytären Entzündungsprodukten der Iris stammenden Reagine in dasselbe eher und reichlicher ergossen werden, als in das Serum. Diese Deutungen der klinischen Erscheinungen werden, wie gesagt, durch die pathologisch-anatomischen Befunde gestützt und gekräftigt. Tatsächlich ist es eine klinische Erfahrung, daß, wenn in der Latenzzeit eine stark positive Reaktion vorhanden ist, der Ausbruch von sichtbaren Neuerscheinungen gewöhnlich bald folgt, ein Zeichen dafür, daß die anatomisch sich einleitenden entzündlichen Vorgänge sich durch die Wassermannsche Reaktion früher biologisch ankündigen, als durch die klinisch wahrnehmbaren Manifestationen. Wenn beim Beginn einer spezifischen Behandlung ein Teil der Fälle mit negativer Reaktion in eine positive umschlägt, so ist das gleichfalls als ein Zeichen der einsetzenden Antikörperbildung zu erklären, die ihrerseits auf der lymphocytären Gewebsinfiltration beruht, womit auch die klinische Erfahrung übereinstimmt, daß zu Anfang einer spezifischen Kur häufig die syphilitischen Krankheitsherde sich anscheinend verschlimmern, d. h. die manifesten entzündlichen Erscheinungen stärker hervortreten. Auf der andern Seite deutet der Parallelismus zwischen der Abnahme der klinischen Symptome und der Wassermannschen Reaktion gleichfalls auf den Zusammenhang der letzteren mit den entzündlichen, lymphocytären Infiltrationen und der dadurch bedingten Lipasenwirkung hin. Die tierexperimentelle Tatsache, daß man nur dann eine Neuinfektion erzielen kann, wenn die Wassermannsche

Reaktion eine negative ist, erklärt sich in Übereinstimmung mit unserer Deutung dadurch, daß das inokulierte Virus eben nur dann angehen kann, wenn keine Antistoffe im Körper vorhanden sind, die der neuen Infektion entgegenwirken, die die Krankheitserreger durch vorhandene Gegenmittel zerstören oder schädigen.

Da die Syphilis keine Immunität gegen eine nochmalige Infektion hinterläßt, sondern nach Abheilen derselben eine Neuinfektion stattfinden kann, so ist anzunehmen, daß Antistoffe, Immunkörper, im geheilten Organismus nicht zurückbleiben, sondern mit der Zerstörung des Antigens auch verschwinden. Wenn also die Erkrankung überstanden, geheilt ist, wird der Nachweis dieser Antikörper nicht mehr gelingen, die Wassermannsche Reaktion wird dann aus diesem Grunde negativ werden.

Nach den experimentellen Untersuchungen Neißers und anderer[74]) ist schon in einem sehr frühen Stadium der syphilitischen Ansteckung der Körper von dem Virus durchseucht; um diese Zeit kann zwar das Kreisen von luetischem Antigen, von Spirochäten, im Körper nachgewiesen werden, aber es findet sich noch keine Wassermannsche Reaktion, die sich erst später herausbildet. — Diese und noch andere klinische Beobachtungen lassen sich mit Hilfe meiner Auffassung gut erklären. und sprechen zu ihren Gunsten; wenn gerade in der ersten Zeit der syphilitischen Infektion die Wassermannsche Reaktion im Blut negativ ist, so kommt das daher, daß sich noch keine nachweisbaren Gegenstoffe gebildet haben, daß also die Wassermannsche Reaktion negativ ist. Erst aus der Bildung, dem Vorhandensein und der Nachweisbarkeit von Antistoffen gegen Syphilis ziehen wir den Schluß, daß der Körper mit Lues infiziert ist. Daher, wie gesagt, die bekannte klinische Erfahrung, daß die negative Wassermannsche Reaktion nicht beweisend ist gegen das Bestehen von Syphilis, im Gegensatz zur positiven Wassermannschen Reaktion, die für das Vorhandensein von Syphilis spricht.

Die Tatsache, daß beim Primäraffekt der Spirochätennachweis diagnostisch wertvoller ist, als die oft negativ ausfallende Wassermannsche Reaktion, während in den späten Stadien der Syphiliserkrankung die Spirochäten viel weniger leicht nachweisbar sind, dagegen die Wassermannsche Reaktion fast stets positiv ausfällt, erklärt sich gleichfalls ungezwungen aus folgendem Grunde: Solange sich gegen die lipoidhaltigen Spirochäten kein spezifisch eingestelltes erhöhtes Fettspaltungsvermögen der Blut- und Gewebsflüssigkeit, keine spezifisch lipolytischen Antistoffe als Ausdruck der Reaktion des lymphatischen Apparates des Organismus herausgebildet haben, sind die Lueserreger in ihrer Struktur noch unverändert und deutlich nachweisbar, während die Wassermannsche Reaktion negativ ist. Wenn aber infolge der Tätigkeit des lymphatischen Apparates die Lymphocyten sich spezifisch gegen das luetische Lipoid eingestellt haben, wenn das Fettspaltungsvermögen des Serums ein stärkeres und wirksameres geworden ist, dann ist die Wassermannsche Reaktion, die

auf der spezifischen Lipasenwirkung beruht, positiv, aber es gelingt nur seltener der Spirochätennachweis, weil eben in vielen Fällen wahrscheinlich die Lipoidsubstanz derselben durch den fettlösenden Antistoff zum Teil oder ganz verdaut, und so dem Nachweis entzogen ist.

Bereits mit dem Erscheinen des Primäraffektes beginnen die Schutz- und Heilkräfte des Körpers einzusetzen — im Reizserum der Sklerose soll sich infolgedessen manchmal positive Wassermannsche Reaktion nachweisen lassen, früher als im Blutserum. Daß in der Tat die Lymphdrüsen bei der Lues einen schädigenden, virulenzabschwächenden Einfluß auf die Syphiliserreger haben, geht schon aus der alten, erwähnten Erfahrungstatsache hervor, daß diejenigen Fälle, die ohne Lymphdrüsenschwellung einhergehen, gewöhnlich einen sehr bösartigen Verlauf nehmen. Ebenso ist es ein bekannter pathologisch-anatomischer Befund, daß in sehr lymphocytenreichen Gummiknoten[75]), in Lymphdrüsen, Milz und im stark lymphocytenhaltigen Liquor der Paralytiker Syphilisspirochäten sehr schwer nachweisbar sind, ähnlich wie Tuberkelbacillen in sehr lymphocytenreichen Tuberkeln, daß ferner bei der sogenannten Pneumonia alba die Spirochäten durch die massenhaft vorhandenen lymphocytären Elemente zerstört werden[76]).

Eine große Reihe von weiteren klinischen Beobachtungen spricht sehr zugunsten meiner Auffassung vom Wesen der Wassermannschen Reaktion, und gestattet, zusammenhanglose und anscheinend der Spezifität widersprechende Befunde dem Verständnis näher zu bringen. Es ist festgestellt, daß Stoffe, die Fette lösen, z. B. Alkohol[77]), Äther, Chloroform, Komplementbindung verursachen und daß Substanzen, die eine Lecithinausflockung[78]) bewirken, die Wassermannsche Reaktion positiv werden lassen: nach Äthernarkosen wird oft eine vorher negative Reaktion in eine positive umgekehrt[79]), im Blute chronischer Alkoholiker[80]) wird zuweilen positiver Wassermann ohne Lues gefunden usw.

Die Beobachtung, daß nach Lecithininjektionen[81]) die vorher positive Wassermannsche Reaktion verschwindet und in eine negative umschlägt, würde sich dadurch erklären, daß das Lecithin die in dem syphilitischen Serum befindliche Lipase, die die Ursache der Wassermannschen Reaktion ist, infolge des aufeinander eingestellten Receptorenapparates abfängt, absättigt und den Reaktionskörper nicht mehr nachweisbar macht, eine Erklärung, wie sie in ähnlicher Weise, allerdings ohne die obige biologische Grundlage, auch Citron[82]) gegeben hat.

In hohem Maße interessant ist aber besonders die Tatsache, daß außer bei der Syphilis die Wassermannsche Reaktion gerade bei solchen Erkrankungen beobachtet wird, deren Erreger ein Lipoid, und zwar ein dem syphilitischen wahrscheinlich chemisch sehr ähnlich gebautes enthalten, bei denen ebenfalls eine Lymphocytose konstatiert ist, und deren reaktiv erzeugte lipolytische Antikörper also chemisch gleichfalls einander sehr ähnlich sein werden, z. B. bei Lepra[83]), Frambösie, Malaria[84]), Recurrens[85]), Trypanosomen[86]), perniziöser Anämie[87]), Bantische Krankheit[88]), in gewissen Stadien des Scharlach[89]), manchmal bei Tuberkulose und Lupus[90]) usw. Bei der Pellagra spielen

ebenfalls Lipoide als Ursache der Erkrankung eine Rolle[91]), es ist eine auffallende Vermehrung der Lymphocyten im Blute der Kranken konstatiert[92]), und eine positive Wassermannsche Reaktion gefunden worden[93]). Sehr deutlich ausgesprochen ist der Zusammenhang von Lymphocytose, Fettspaltung und Wassermannscher Reaktion in der Cerebrospinalflüssigkeit der Paralytiker. Sie ist sehr lymphocytenreich, hat gesteigertes Fettspaltungsvermögen, und der Ausfall der Wassermannschen Reaktion ist stets positiv.

v. Wassermann und Lange[94]) haben als Quelle der Reagine in der Cerebrospinalflüssigkeit der Paralytiker auf Grund besonderer experimenteller Untersuchungen, und entsprechend meinen früheren Ergebnissen, die Lymphocyten festgestellt. Interessant ist es, daß im Gegensatz zur eitrigen Hirnhautentzündung, die in der Cerebrospinalflüssigkeit polymorphkernige Leukocyten zeigt, sowohl die tuberkulöse, wie die syphilitische Meningitis durch das Vorhandensein von reichlichen Lymphocytenmengen ausgezeichnet ist, die als Reaktionszellen gegenüber den beiden lipoiden Antigenen auftreten. Während aber die ersteren sich bezüglich ihrer Lipasenbildung auf das Fett der Tuberkelbacillen eingestellt haben, sind letztere speziell gegen das syphilitische Lipoid gerichtet; daher geben diese mit dem luetischen Antigen Komplementbindung, jene nicht. Wenn trotzdem hin und wieder auch bei der tuberkulösen Meningitis eine positive Wassermannsche Reaktion[95]) gefunden wird, so spricht das eben deutlich für die nahe Verwandtschaft der lipoiden Antigene und lipolytischen Antikörper, die dieses Verhalten erklärt.

Von verschiedenen Autoren ist als im höchsten Grade wahrscheinlich bezeichnet worden, daß die Syphilisheilmittel die Parasiten nicht oder nicht direkt abtöten, sondern vielmehr die Antistoffproduktion des Körpers steigern[96]), die Abwehrkräfte des Organismus in Aktion versetzen, und so auf Umwegen erst die Heilung bewirken. Es ist nun konstatiert, daß nach Salvarsaninjektionen eine Lymphocytose entsteht, daß um Salvarsankörner eine Lymphocytenansammlung[97]) stattfindet, daß besonders in die syphilitischen Herde größere Mengen von Lymphocyten und deren Abkömmlingen, Plasmazellen, angelockt werden, und daß auf diese Weise z. T. die Rückbildung der Hautsyphilide[98]) zustande kommt. Diese Umwallung des fetthaltigen Krankheitsherdes mit fettspaltenden Substanzen würde in hinreichendem Maße die festgestellte Anreicherung der Antistoffe an der Infektionsstelle verständlich machen, die Steigerung der Antistoffproduktion erklären. Während der Salvarsanbehandlung zeigen mit der Besserung der klinischen Erscheinungen die Krankheitsherde pathologisch-anatomisch in den meisten Fällen eine Zunahme der Lymphocyten[99]). Bei der Tabes und Paralyse treten, wie wir noch sehen werden, nach Salvarsanbehandlung gerade in den Fällen Besserungen auf, wo im Liquor eine starke Lymphocytose sich bildet[100]). Auch vom Jod ist es nachgewiesen, daß es eine Lymphocytose[101]) hervorruft, die ihrerseits günstig auf syphilitische Prozesse einwirken kann. Ebenso steigert das früher

oft und angeblich erfolgreich gebrauchte Pilocarpin[103]), wie experimentell erwiesen, bedeutend die Anzahl der Lymphocyten; ähnliche Verhältnisse spielen auch bei der Quecksilberbehandlung[103]) eine nicht unwichtige Rolle.

Fassen wir die bei der Lues erhobenen, für unsere Betrachtung wichtigen, objektiven Befunde unter einen einheitlichen biologischen Gesichtspunkt zusammen, so ergibt sich folgendes. Der Lueserreger ist lipoidhaltig bzw. sondert ein lipoides Toxin ab, das Antigen bei der Wassermannschen Reaktion hat Lipoidcharakter, die lokale Gewebsreaktion, die die Spirochäte oder ihr Gift im Organismus hervorruft, besteht in einer Ansammlung von Lymphocyten bzw. Plasmazellen, das heißt Abkömmlingen dieser Lymphocyten. Nicht bloß im Primäraffekt, sondern außer bei der Initialsklerose auch bei den syphilitischen Affektionen aller anderen Organe und jeden Stadiums, in der Roseola, in der Papel, dem tuberösen Syphilid, dem Gumma usw. wird als Herdreaktion stets eine Lymphocytenansammlung beobachtet. Bei der künstlichen Übertragung der Syphilis auf Kaninchen und Affen kommt gleichfalls eine starke Lymphocytenanhäufung, zunächst an der Infektionsstelle, dann in den Krankheitsherden des ganzen Körpers zustande, und auch im Blute dieser Tiere entwickelt sich eine ausgesprochene Lymphocytose. Pathologisch-anatomisch ähnliche Verhältnisse sind, wie wir gesehen haben, auch in den lokalen Herden anderer Krankheiten, deren Erreger lipoidhaltig sind, nachgewiesen; nicht bloß das Syphilom, sondern auch der Tuberkel, das Leprom usw. bestehen histologisch wesentlich aus Lymphocyten. Bei allen diesen Erkrankungen ist ein Abbau der lipoiden Erreger durch die Lymphocyten, die ein fettspaltendes Ferment enthalten, festgestellt. Es ergibt sich daher und aus unseren experimentellen Untersuchungen das allgemeine biologische Gesetz, daß auf Antigene lipoiden Charakters der Körper mit Lymphocytose, d. h. mit Fettspaltung reagiert. Im Blutserum wird als Ausdruck dieser Reaktion des Körpers gegen das lipoide Antigen eine erhöhte Lipolyse gefunden. Sie ist schon bei der gesteigerten enteralen und parenteralen Fettzufuhr nachgewiesen, sie entsteht bei der Vorbehandlung von Tieren mit lipoidhaltigen Erythrocyten, sie ist, wie bei der Tuberkulose, auch bei der Syphilis festgestellt. Die Quelle dieser lipatischen Fermente sind die Lymphocyten und deren Bildungsorgane, vor allem das lymphatische System. Die Antikörperbildung gegenüber lipoiden Antigenen beruht also auf einer Lipasenwirkung, und diese, wie ich nachweisen konnte, als Ambozeptor wirkende Lipase ist imstande, sich dem jeweiligen lipoiden Antigen gegenüber spezifisch einzustellen. Damit stimmt auch der klinische Befund überein, daß die Stärke der Lipase im syphilitischen Blute anscheinend parallel geht dem Grade der erzielten Immunität. Der Zusammenhang von Luesantigen, Lymphocytose, spezifischer Fettspaltung, Wassermannscher Reaktion, die auf Antikörperbildung beruht, und Spirochätenabbau ist be-

sonders ausgeprägt in der Cerebrospinalflüssigkeit der Paralytiker. Lymphocytenvermehrung ist hier sicher nachgewiesen worden, ebenso das Vorhandensein einer Lipase, positive Wassermannsche Reaktion und sehr geringer Spirochätengehalt. Da v. Wassermann und Lange mit den gewaschenen luetischen Liquorlymphocyten eine positive Wassermannsche Reaktion erzielen konnten, was auch meinen auf anderem Wege gewonnenen Untersuchungsergebnissen entspricht, ist in diesen Lymphocyten auch die Quelle der Reagine mit Bestimmtheit zu suchen. Infolge des spezifischen Lipasegehaltes des lymphocytenreichen Liquor und des wahrscheinlich dadurch bedingten Abbaues der Syphiliserreger gelingt hier nur selten der Nachweis der lipoiden Spirochäten. Auch die Goldsolflockung, die als ein Zeichen, als ein Reagens fermentativer Wirkung überhaupt gelten kann[104]), geht in ihrer Stärke im Liquor ungefähr parallel der Lymphocytose[105]). Das Lipoid des Lueserregers[106]) oder seiner Sekretionsprodukte hat chemisch eine große Ähnlichkeit mit dem Lecithin. An Stelle des luetischen Antigens kann innerhalb gewisser Grenzen Lecithin treten, und luetisches Serum fällt Lecithin aus. Durch mehrfache intrapleurale und intraperitoneale Injektionen von Lecithin erhielt ich Exsudate, die auch sehr lymphocytenreich sind. die auch ein erhöhtes Fettspaltungsvermögen besitzen, ebenfalls Lecithin ausflocken, und ebenso wie die Extrakte aus Lymphdrüsen usw. eine, wenn auch nicht immer sehr starke Komplementbindungsreaktion mit alkoholischem Fötalleberextrakt geben.

Wenn die Lymphocyten und ihre Abkömmlinge, die Plasmazellen, die Antistoffe gegen die Syphiliserreger, z. T. wenigstens, produzieren, wenn die Antikörperbildung auf einer lipatischen Ambozeptorenwirkung beruht, und letztere im Zusammenhange steht mit der Wassermannschen Reaktion, so müssen sich auch die klinischen Erscheinungen mit Hilfe dieser Anschauung ungezwungen erklären lassen. In den ersten drei Wochen nach der Ansteckung mit Syphilisspirochäten ist eine Krankheitsreaktion grobsinnlich gewöhnlich nicht wahrzunehmen, die Wassermannsche Blutprobe ist negativ. Wenn dann der im wesentlichen aus Lymphocyten und Plasmazellen bestehende Primäraffekt sich entwickelt hat, wenn also eine ausgeprägte lokale Reaktion des Körpers eingetreten ist, ist zunächst die Wassermannsche Reaktion im Blute ebenfalls noch negativ, trotz positiven Spirochätenbefundes sowohl im Infektionsherde, als auch im Blute. Häufig soll allerdings, und das spricht durchaus für unsere Anschauung, im Reizserum des Primäraffektes positive Wassermannsche Reaktion vorhanden sein, bei noch negativer Reaktion im Blute. Die Antikörperbildung im zirkulierenden Blutserum ist jedenfalls noch zu gering, um mit Hilfe dieser Methode nachgewiesen werden zu können. Eine Antistoff- bzw. Immunkörperbildung muß sich aber schon beim Vorhandensein des Primäraffektes eingeleitet haben, da eine neue Infektion in diesem Stadium der Krankheit nicht mehr erfolgen kann. Vor Ausbildung des Primäraffektes kann eine Superinfektion in milderer Gestalt eintreten.

Der positive Ausfall der Wassermannschen Reaktion kann also nicht unmittelbar, sondern nur auf einem Umwege die Anwesenheit von Spirochäten im Körper anzeigen, da er nur der Ausdruck der Antikörperbildung gegen sie ist. Daher sind auch bei Lues maligna Spirochäten vorhanden, die Wassermannsche Blutprobe aber negativ, weil eine stärkere Antikörperbildung, eine Lymphdrüsenschwellung infolge mangelhafter Abwehrvorkehrungen des Organismus ausbleibt; infolgedessen ist auch der Verlauf derartiger Erkrankungsfälle ein bösartiger. Es wird aber durch unsere Erklärung verständlich, daß klinisch zusammenfallend mit dem Beginn der Leistendrüsenschwellung, etwa um die sechste Woche, wo also biologisch eine starke lymphocytäre Reaktion, eine kräftige Lipasenbildung des Körpers einsetzt, die Wassermannsche Reaktion positiv wird. In den späteren Stadien werden die lipoiden Lueserreger schwerer nachweisbar, weil sie wohl durch die Lipase z. T. aufgelöst werden, die Wassermannsche Reaktion aber wird mit zunehmendem Fettspaltungsvermögen des Serums und der Körperflüssigkeiten stärker. Wenn die Wassermannsche Reaktion auf einer spezifischen Lipasenwirkung beruht, so muß ferner angenommen werden, daß beim Zustandekommen der Reaktion lipoides Antigen verbraucht wird, und daß sich bei der Spaltung des luetischen Lipoides durch die lymphocytären Elemente eine Säure bildet, daß die Alkalescenz des Blutes sich vermindert. Beides, der Verbrauch des lipoiden Antigens und die stärkere Säurebildung im Blute der Syphilitiker ist tatsächlich nachgewiesen, auch zwischen den Syphilisleberprodukten und den Stoffen des luetischen Serums sind freigewordene Säuren[109]) gefunden worden, und die vorhandene leichte Fällbarkeit gewisser Eiweißbestandteile des Serums, der Globuline, durch Alkohol ist gleichfalls bedingt durch die erhöhte Säurebildung[110]) im luetischen Serum. Negativ reagierende luetische Sera können durch Säurezusatz in positive umgewandelt werden. Der alkoholische Fötalleberextrakt wird ferner durch Kobragift[67]) seiner antigenen Eigenschaften beraubt, was wahrscheinlieh auf der lecithinspaltenden Eigenschaft des Kobragiftes beruht, ebenso nimmt Steapsinverdauung[68]) dem Organe die Fähigkeit, wirksame Extrakte zu liefern.

Bestehen die Zusammenhänge zwischen lipoidem Lueserreger, Lymphocytose, Antikörperbildung, positiver Wassermannscher Reaktion und spezifischer Lipasenwirkung in dem oben ausgeführten Sinne, wofür ja alle bisher festgestellten Tatsachen sprechen, so müßte es möglich sein, das Vorhandensein dieser spezifischen Antikörper gegenüber dem Lueslipoid, also die Wassermannschen Reagine, neben der bisherigen klassischen noch in einer anderen Form zur Darstellung zu bringen, die chemisch mehr dem Wesen der Reaktion entspricht. Doch diese Untersuchungen über die praktisch-diagnostische Verwendbarkeit des spezifisch lipolytischen Ambozeptors sind noch im Gange: sie haben bisher günstige Resultate ergeben, und es soll erst später darüber berichtet werden.

Von weiteren interessanten biologischen Beziehungen zwischen lipoidartigem Antigen, Lymphocytose, vermehrtem Fettspaltungsvermögen der Blutflüssigkeit und Wassermannscher Komplementbindungsreaktion bei gewissen bösartigen Geschwülsten, insbesondere Sarkomen, soll unten kurz die Rede sein.

6. Künstliche Erzeugung verschiedenartiger Granulationsneubildungen und Zellwucherungen. Gesetz der Chemorphie.

In weiterer Verfolgung der bisherigen Ergebnisse habe ich die durch Injektionen von verschiedenen Fett- und Lipoidsubstanzen in Gewebe experimentell erzeugten Reaktionsprodukte systematisch untersucht, um vielleicht Aufschluß zu erhalten nicht bloß über die Ursache der Entstehung der entzündlichen Granulome, sondern auch ihrer Verschiedenartigkeit im anatomischen Bau[121]).

Es war nach den bisherigen Befunden zu vermuten, daß nicht bloß die humoralen, und, wie wir gesehen haben, die exsudatcellulären, sondern auch die geweblichen Reaktionsprodukte als Antwort auf den speziellen Reiz eigenartiger fettiger Antigene innerhalb gewisser, unter Umständen weiter Grenzen schwanken würden, trotz mancher gemeinsamer Reaktionsmerkmale. Es mußte aber der experimentelle Nachweis hierfür erbracht werden.

Vorweg sei bemerkt, daß es in der Tat gelingt, nicht bloß durch die genannten Substanzen überhaupt Zellwucherungen, Granulationsneubildungen im Gewebe hervorzurufen, die im Laufe ihrer Entwicklung innerhalb einer gewissen Breite morphologische Veränderungen durchmachen, sondern daß man imstande ist, durch Injektion verschiedenartiger, wenn auch chemisch verwandter Substanzen eine Differenzierung in der morphologischen Beschaffenheit der reaktiven Zellwucherungen künstlich zu erzeugen. Es haben sich in bezug auf die Reaktionsprodukte nicht unbeträchtliche Unterschiede ergeben, je nachdem man z. B. Lecithin in 10 proz. wäßriger Emulsion, oder in 10 proz. öliger Lösung oder reines Lecithin einspritzte, ferner war auch anscheinend die Menge der injizierten Substanz, bzw. die dadurch hervorgerufene Gewebsspannung von gewissem Einfluß auf die reaktiven Wucherungen.

Wenn man Mercks 10 proz. wäßrige Lecithinemulsion z. B. unter die Bauchhaut von Kaninchen in einer solchen Menge einspritzt, daß eine ziemlich starke lokale Gewebsspannung entsteht, so erhält man nach einer schnell vorübergehenden polymorphkernigen Leukocytenanhäufung schon nach 1 bis 2 Tagen ein sehr lymphocytenreiches Exsudat, dessen Elemente sich später noch stark vermehren. Diese Ansammlung von Lymphocyten bildet nun nicht bloß einen flüchtigen Bestandteil einer in wenigen Tagen verschwindenden Entzündung, sondern es entsteht oft eine lokale Zellwucherung bzw. -ansammlung, die man meist längere Zeit durch die Haut durchfühlen kann, und die erst allmählich wieder verschwindet. Wenn man nach 8 Tagen eine solche Injektionsstelle histologisch untersucht, Gefrierschnitte mit Osmium behandelt, so findet man starke herdförmige Ansammlungen von Lymphocyten, teils vom kleinen und mitt-

leren, teils vom Typus der sogenannten großen Lymphocyten, auffallenderweise fast ohne sonstige Gewebselemente. Wo noch größere Lecithinteilchen vorhanden sind, sieht man schwarzgefärbte Stellen, um welche dichtgedrängt Lymphocyten gelagert sind. Neben extracellulär gelegenen findet man im Innern einer großen Anzahl dieser Lymphocyten größere oder kleinere schwarzgefärbte Körnchen. Die Lymphocyten haben die Lecithintröpfchen in ihren Zelleib aufgenommen, und zeigen während der verschiedenen Stadien ihrer Funktion, während des intracellulären Abbaues des Lecithins die von mir früher geschilderten morphologischen Veränderungen des Kernes und des Protoplasmas, Krümmungen, leichte Einkerbungen des Kernes und Vergrößerungen des Protoplasmaleibes. Untersucht man

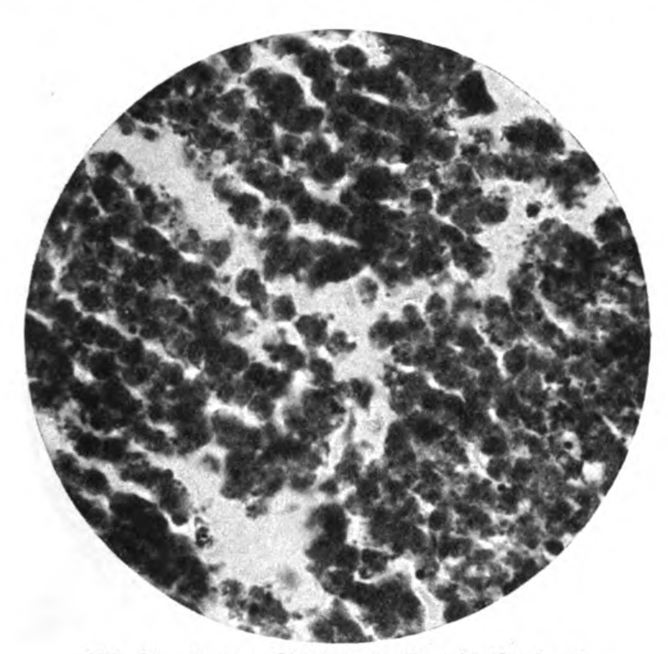


Abb. 29. Leitz, Objektiv 7. Projekt.-Okular 3.

eine solche in derselben Weise vorbehandelte Stelle nach 3 Wochen, so findet man meist Herde vor sich, die fast durchweg aus gleichartigen Zellen bestehen, wo ein Stroma vollständig fehlt; sie setzen sich ausschließlich aus lymphocytären Elementen zusammen, die noch hin und wieder einen größeren, durch Osmium schwarz gefärbten Tropfen einschließen, und die sonst, was auffallend und wesentlich ist, zum größten Teil in ihrem Innern mehr oder weniger zahlreiche schwarze Körnchen und Stäubchen enthalten (Abb. 29). Die Lymphocyten selbst sind von etwas verschiedener Größe, die meisten haben die Größe der sogenannten großen Lymphocyten, einige sind noch größer, manche kleiner. Der Kern ist ziemlich groß, manchmal gebogen, etwas eingebuchtet, oft ganz rund. Wenn die Lecithintröpfchen aus dem Zellkörper verschwunden sind, ist der Kern wieder zur Ruheform zurückgekehrt, meist ganz rund, der Protoplasmasaum klein. Die reichliche Imprägnierung der Lymphocyten mit Lecithinkörnchen ist jedenfalls ein sehr bemerkenswerter Befund in dem lokalen Reaktionsprodukt. Bindegewebswucherung, Fibroblastenbildung, das Vorhandensein von richtigem Granulationsgewebe konnte hierbei nicht festgestellt werden. Nach der Injektion von wäßriger Lecithinemulsion kommt also unter gewissen Voraussetzungen ein Reaktionsprodukt zustande, das lediglich aus Lymphocyten von etwas verschiedenem morpholo-

gischen Aussehen besteht, die die injizierte Substanz in fein verteiltem Zustande in ihr Inneres aufgenommen haben.

Spritzt man 10proz. Lecithin Merck in öliger Lösung unter die Haut oder in die Oberschenkelmuskulatur von Kaninchen, so findet man schon nach 8 bis 9 Tagen eine fast völlige Durchsetzung derselben mit Lymphocyten meist der Ruheform (Abb. 30), während an den peripheren Teilen entzündliches Granulationsgewebe auftritt, das aber nicht bloß in der ersten Periode, sondern auch noch späterhin durch ein mehr oder minder starkes Überwiegen lymphocytärer Elemente ausgezeichnet ist. An den Stellen, die an das ausschließlich von Lymphocyten eingenommene, noch nicht durch Granulationsgewebe ersetzte Zentrum unmittelbar grenzen, sieht man noch viele, vorwiegend kleine Lymphocyten mit großem Kern und schmalem Protoplasma, daneben deutlich als solche erkennbare Lympho-

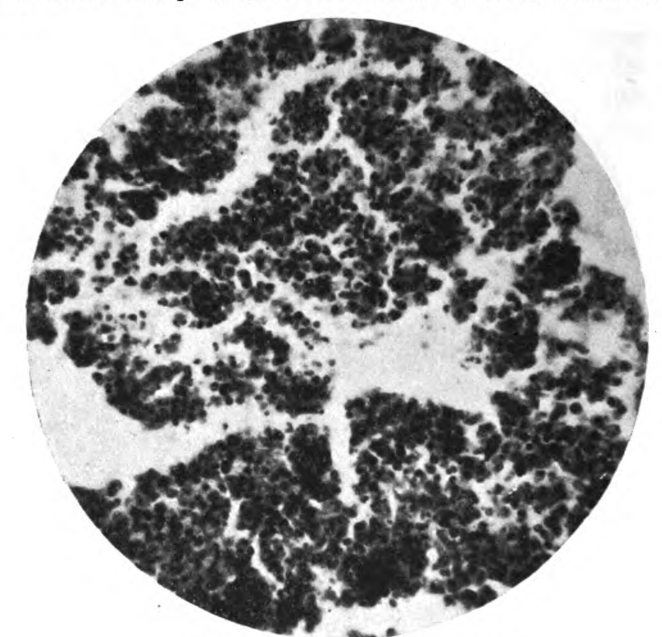


Abb. 30. Objektiv 7. Okular 3.

cyten, deren Protoplasmaleib breiter ist, und deren Kern mehr exzentrisch gelagert und von etwas ovaler oder gekrümmter Form ist, weiterhin sieht man öfter Plasmazellen ähnliche Gebilde mit ihrer typischen Kernstruktur und polyblastenartige Zellen. Diese Zellentwicklungsstadien findet man nicht bloß in zeitlich nacheinander untersuchten Präparaten, sondern oft gleichzeitig nebeneinander, bzw. von dem Zentrum nach der Peripherie durch Übergänge miteinander verbunden, Lymphocyten, Plasmazellen und Polyblasten, die also aus- und nacheinander sich zu entwickeln scheinen, während an den ganz peripheren Zonen junges typisches Granulationsgewebe vorhanden ist, das aber auch noch durch seinen Gehalt an, wenn auch manchmal wenigen Lymphocyten und durch seinen mehr zelligen als fibrillären Bindegewebscharakter ausgezeichnet ist (Abb. 31).

An den Stellen, wo in das junge Granulationsgewebe bereits Gefäße hineingewachsen sind, findet man eine reichliche Menge ausgewanderter, sie dicht umlagernder und manchmal wie mit einem Mantel umgebender Lymphocyten (Abb. 32). Je älter diese Herde werden, je später man die Injektionsstellen histologisch untersucht, um so mehr verschwinden gewöhnlich die Lymphocyten und die ausgesprochen lymphocytenähnlichen Zellen, und an ihre Stelle tritt sehr zellreiches, reines Granulations- und Bindegewebe, das aber immer noch durch einen gewissen

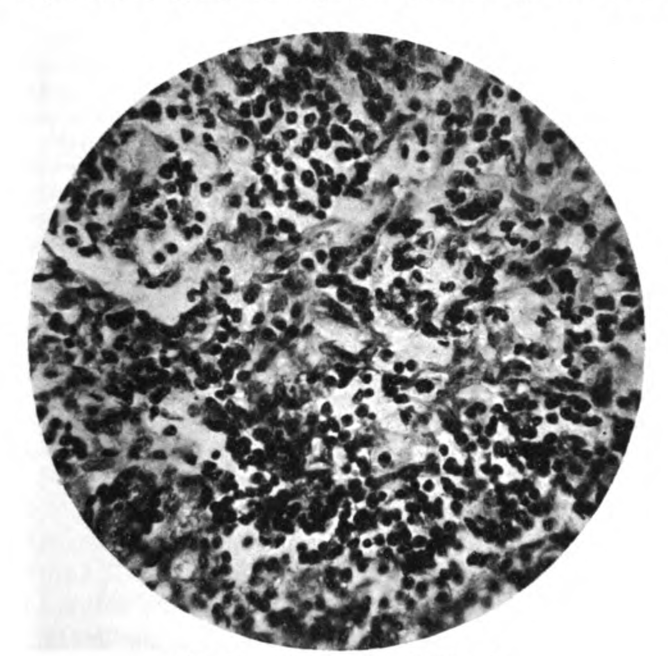


Abb. 31. Objektiv 7. Okular 3.

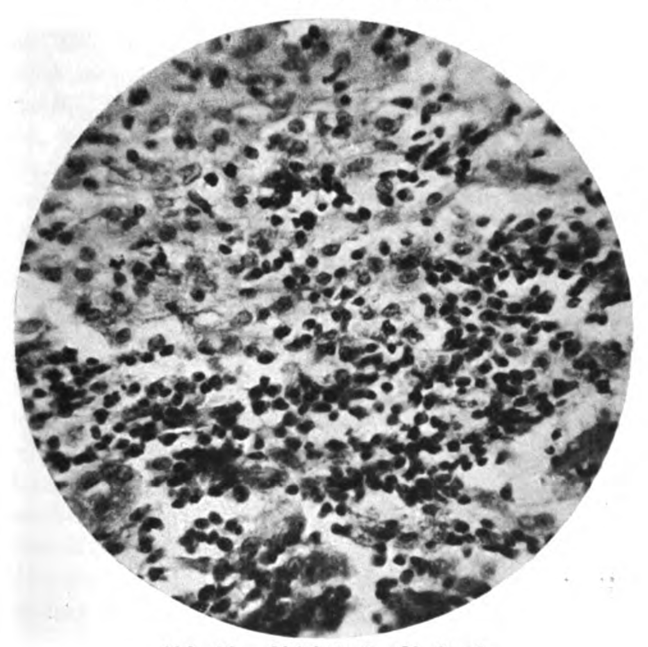


Abb. 32. Objektiv 7. Okular 3.

Gehalt an Lymphocyten und ihren verschiedenen Entwicklungsformen bzw. Abkömmlingen charakterisiert ist, im Gegensatz zum fibrillären Bindegewebe, wie es sich bei der Substitution fibrinösen Exsudates herausbildet. Die Zellen, aus denen sich das Reaktionsprodukt nach Lecithin—Öl-Injektionen zusammensetzt, sind also auch hier vornehmlich Lymphocyten, die teils durch Vermehrung der an Ort

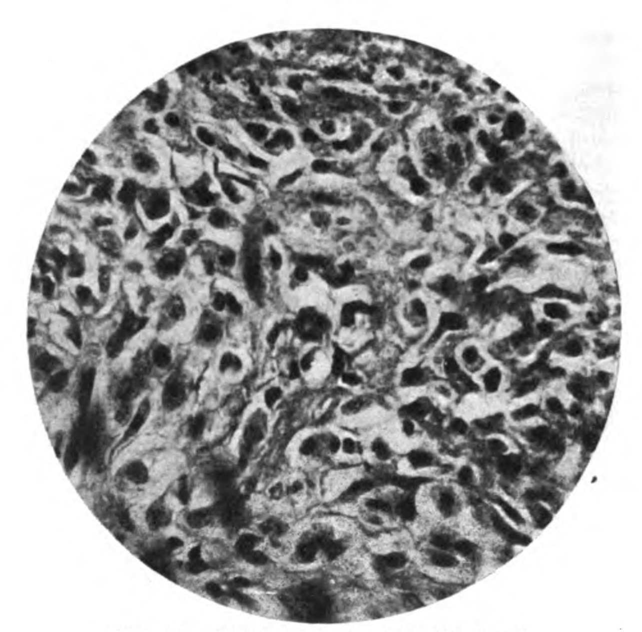


Abb. 33. Objektiv 6. Projekt.-Okular 3.

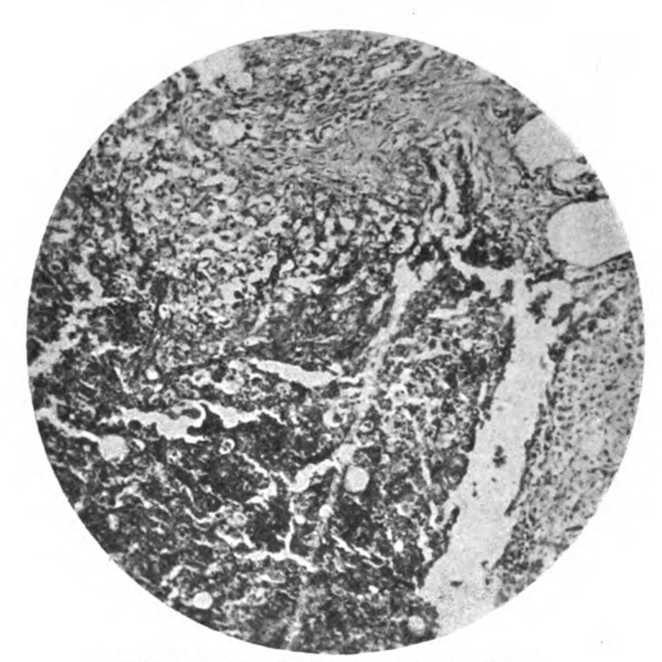


Abb. 34. Objektiv 3. Projekt.-Okular 3.

und Stelle vorhandenen sich bilden, meist eingewandert bzw. aus den jungen Gefäßen ausgewandert sind, und die sich dann entsprechend der chemischen Beschaffenheit der injizierten Flüssigkeit und den verschiedenen Phasen ihrer Tätigkeit auch morphologisch ändern, teils stammen sie von gewucherten Bindegewebszellen ab.

Steigt man mit der Konzentration des Lecithins in öliger Lösung bis zur Injektion des reinen Lecithins von zäher Konsistenz und brauner Farbe, so kann man feststellen, daß mit der Abnahme des flüssigen Öles und der Zunahme des Lecithins die sehr starke reine Lymphocyteninfiltration und -durchsetzung abnimmt, bzw. daß die Lymphocyten sich ausgesprochener in eigenartige, großzellige Elemente umwandeln, und daß auch das Bindegewebe stärker zur Proliferation angeregt wird (Abb. 33).

Es ist ein häufiger und auffallender Befund, daß einige Zeit nach der Lymphocyteneinwanderung große einkernige ungranulierte Zellen mit großem, wie aufgebläht oder gequollen erscheinendem Protoplasmaleib auftreten, und die mit Lymphocyten infiltrierte Masse umgeben, daß sie manchmal, aber nicht immer, eine etwas vakuoläre, wahrscheinlich durch extrahierte Lipoidtröpfchen bedingte Struktur haben, und oft zwei bis drei oder auch mehr nebeneinandergelagerte oder sich z. T. deckende Kerne zeigen, Zellen, die aber nicht wie die gewöhnlichen Fremdkörperriesenzellen aussehen, sondern sich schon durch das Verhältnis zwischen dem großen Zelleib und dem einen oder den immerhin wenigen, stark färbbaren Kernen, die meist zentral gelegen sind, von ihnen unterscheiden. Eine gewisse Ähnlichkeit haben diese Zellen teils mit den sogenannten Epitheloidzellen, teils mit den Xanthomzellen (Abb. 34).

Die Art der Zusammensetzung des experimentell erzeugten Granulationsgewebes ist also biologischgesetzmäßig abhängig insbesondere von der chemischen Konstitution der injizierten Substanz, und dem jeweiligen Funktionsstadium des Reaktionsgewebes, das meist Hand in Hand geht mit dem Abbau des, sagen wir, Antigens. Die verschiedenen Zellformen im Granulationsgewebe sind also aufzufassen als morphologische Gestaltsveränderungen einer oder vielleicht mehrerer Arten von Zellen, die reaktiv durch bestimmte chemische Reize auftreten, gemäß ihrer biologischen Funktion in Tätigkeit geraten, und als Ausdruck ihres gesteigerten bzw. veränderten Biochemismus, und entsprechend den verschiedenen Phasen desselben verschiedene Formänderungen aufweisen.

Die Lymphocyten erscheinen, wenn wir unsere Befunde auf die in Betracht kommenden Erkrankungen übertragen, bei der einen Krankheit in ihrer typischen oder nahezu typischen morphologischen Gestalt, weisen hier nur leichte Veränderungen am Kern und Protoplasma auf, bei anderen Erkrankungen zeigen sie schon stärkere Formveränderungen, bei wieder anderen treten Zellen mit noch andersartiger morphologischer Differenzierung, als plasmacelluläre Reaktion auf; alle diese Umwandlungen sind eben dadurch bedingt, daß die ursprünglich rein lymphocytären Elemente als morphologischen Ausdruck einer bestimmten Funktionsausübung, der chemischen Einstellung ihrer Antistoffe auf das jeweilige Antigen, auch eine entsprechend veränderte Gestalt annehmen.

Der Abbau des Antigens bedingt sowohl chemisch die Bildung neuer bzw. veränderter humoraler Reaktionsstoffe, als auch morphologisch in den den Abbau besorgenden, bzw. den Sekretionszellen entsprechende Strukturveränderungen. Ebenso wie nach Injektion von Fetten oder Lipoiden in seröse Höhlen die Exsudatzellen, die Lymphocyten, ihr Produkt, die Lipase der betr. Substanz gegenüber einstellen, und beim Übergang von der Ruhe in die

Tätigkeit, sowie in den verschiedenen Stadien ihrer Funktion, also mit der Veränderung ihres Biochemismus auch Änderungen ihres morphologischen Aussehens zeigen, so ändern sich auch die lokalen geweblichen Reaktionsprodukte entsprechend der chemischen Beschaffenheit des Antigens, und ihrem eigenen, der Produktion der Abbaustoffe dienenden Funktionszustande, und wandeln sich dadurch in das für die jeweilige Krankheit typische, charakteristische entzündliche Granulationsgewebe um.

Die nach Injektion verschiedener Fettsubstanzen experimentell erzeugten entzündlichen Granulome sind also entsprechend unseren Befunden als Reaktionsprodukte aufzufassen, deren pathologisch-anatomisch gemeinsames Merkmal das mehr oder weniger deutliche Vorwiegen lymphocytärer Elemente in der Neubildung ist, bedingt durch die chemische Konstitution der fettartigen Antigene überhaupt; die anatomischen Abweichungen der einzelnen Granulome sind hervorgerufen durch die immerhin vorhandene chemische Verschiedenartigkeit der einzelnen Fette bzw. Lipoide, und das dieser chemischen Eigenart des jeweiligen Antigens entsprechende gesetzmäßige Auftreten bzw. die morphologischen Umwandlungen der Abwehrzellen, die dann die charakteristischen Reaktionsmerkmale der speziellen Art ausmachen.

Die Granulationsbildung ist aber nicht nur innerhalb gewisser Grenzen abhängig von der verschiedenen chemischen Beschaffenheit der Antigene und dem Funktionsstadium der Reaktionszellen, sondern wird auch in gewisser Weise beeinflußt durch die typische Granulations- bzw. Bindegewebsbildung infolge des vorhandenen entzündlichen Exsudatfibrins. Während bei der Organisation des reinen Fibrins zuerst eine starke polymorphkernige Leukocyteneinwanderung eintritt, und dann eine mehr fibrilläre Bindegewebsneubildung resultiert, herrschen bei den Granulationsbildungen nach Injektionen von lipoiden Substanzen die lymphocytären Elemente und die zum Teil aus ihnen sich entwickelnden Zellformen vor; da aber, wie gesagt, die Injektion fettartiger Substanzen sekundär auch eine gewisse fibrinöse Entzündung hervorruft, so setzt sich das Granulomgewebe gewöhnlich aus wenigstens zwei Komponenten zusammen, dem lipoiden Anteil des Antigens und dem Anteil des Fibrins.

Infolge der chemischen Einstellung des lipolytischen Lymphocytenfermentes auf das betreffende Antigen wird die Beobachtung verständlich, daß z. B. die Lymphocyten der Cerebrospinalflüssigkeit der Paralytiker die Wassermannsche Reaktion geben, weil sie eben spezifisch gegen das Lipoid der Syphilisspirochäte gerichtet sind, während die Lymphocyten bei der tuberkulösen Cerebrospinalmeningitis, die auf das Fett der Tuberkelbacillen eingestellt sind, negativ reagieren. Wenn von mancher Seite gerade auch bei der tuberkulösen Cerebrospinalmeningitis in einzelnen Fällen das Vorkommen einer positiven Wassermannschen Reaktion im Liquor behauptet wird, so spricht das erst recht für die prinzipielle Richtigkeit unserer Anschauungen, für die Verwandtschaft auch der Antistoffe gegenüber

den chemisch verwandten lipoiden Antigenen. Ebenso können wir jetzt die bekannte pathologisch-anatomische Tatsache verstehen, daß das eine lipoide Antigen, z. B. der Tuberkelbacillus, als Reaktionsprodukt eine mehr lymphocytäre Infiltration hervorruft, während ein anderes lipoides Antigen, das der Syphilis, eine mehr plasmacelluläre Reaktion erzeugt. Die Plasmazellen sind, wie allgemein anerkannt ist, Abkömmlinge der Lymphocyten, entwickeln sich aus ihnen, und stellen unserer Auffassung nach eine vor allem dem luetischen Antigen morphologisch angepaßte Form der lymphocytären Reaktion überhaupt dar. Auch z. B. bei den Xanthomen, deren einigermaßen charakteristische Zellen wieder andere Formen angenommen haben, ist es im höchsten Grade wahrscheinlich, daß sie als eine nicht bloß bindegewebige, sondern auch lymphocytäre Reaktion gegenüber dem durch ein wieder andersartiges Lipoid, wahrscheinlich das Cholesterin, hervorgerufenen Reiz auftreten.

Es ist bemerkenswert und bestätigt unsere experimentellen Befunde und ihre biologische Deutung, daß gerade diejenigen entzündlichen Neubildungen, die als Granulome bezeichnet werden, und die schon aus dem Grunde als Reaktionserscheinungen anzusehen sind, weil in ihnen die Krankheitserreger mehr oder minder abgebaut werden, hervorgerufen werden durch Antigene fettartigen Charakters, so vor allem das Tuberkulom, das Syphilom, das Leprom, das Aktinomykom, das Rhinosklerom usw.

Die geweblichen Reaktionsprodukte, die sie erzeugen, die Granulome, weisen infolgedessen gleichfalls gewisse gemeinsame Merkmale auf, insbesondere Lymphocytenansammlungen, zeigen aber nichtsdestoweniger auch charakteristische Verschiedenheiten ihres Aufbaues. Die biologische Ursache für diese im einzelnen bestehende Verschiedenartigkeit bei im ganzen vorhandener Ähnlichkeit des morphologischen Aufbaues der Granulome ist darin zu suchen, daß die genannten Krankheitserreger als Gruppenmerkmal wohl eine fettartige Beschaffenheit ihres Körpers besitzen, daß aber im besonderen doch die verschiedenen Antigene in mehr oder weniger weiten Grenzen durch chemische Eigenart voneinander abweichen, und daher in ihren Reaktionsprodukten neben gewissen Gleichartigkeiten in der morphologischen Zusammensetzung auch verschiedene, charakteristische Eigentümlichkeiten zeigen, die wir anatomisch-diagnostisch fast in analoger Weise als Reagens auf die verschiedenen Erkrankungen benutzen können, wie wir Körperflüssigkeiten chemisch- bzw. biologisch-diagnostisch verwerten. Es ändert sich eben mit der Verschiedenartigkeit des Antigens nicht bloß der humorale Antikörper, das Zellsekret, chemisch, sondern auch der Antikörperbildner, die Sekretionszelle, wandelt ihre Gestalt auch morphologisch entsprechend der spezifischen Eigenart des Antigens gesetzmäßig um. Ein Vorgang, den man als Chemomorphoplasie, kurz als „Chemorphie“ bezeichnen könnte. Mit diesem Worte soll ausgedrückt werden, daß die aktive, funktionierende Reaktionszelle, in unserem Falle der

Lymphocyt, nicht bloß den Chemismus, sondern gleichzeitig damit auch die Gestalt den jeweiligen Reizen entsprechend innerhalb gewisser Grenzen umzuwandeln vermag. In der Chemorphie der Zelle, in dem gesetzmäßigen Verhältnis von Biochemismus zu Biomorphie sind die Wechselbeziehungen zwischen Cellular- und Humoralpathologie überhaupt begründet. Beide stehen in keinem Gegensatze zueinander, sondern vielmehr in ursächlichem Zusammenhange. Daß auch das in den entzündlichen Granulomen mehr oder weniger vorhandene Exsudatfibrin, wie erwähnt, die Granulationsbildung beeinflußt, ist sehr wahrscheinlich. Inwieweit das Bindegewebe unmittelbar, ohne Umweg über das Exsudatfibrin, auf den Reiz reagiert, ist schwer zu sagen.

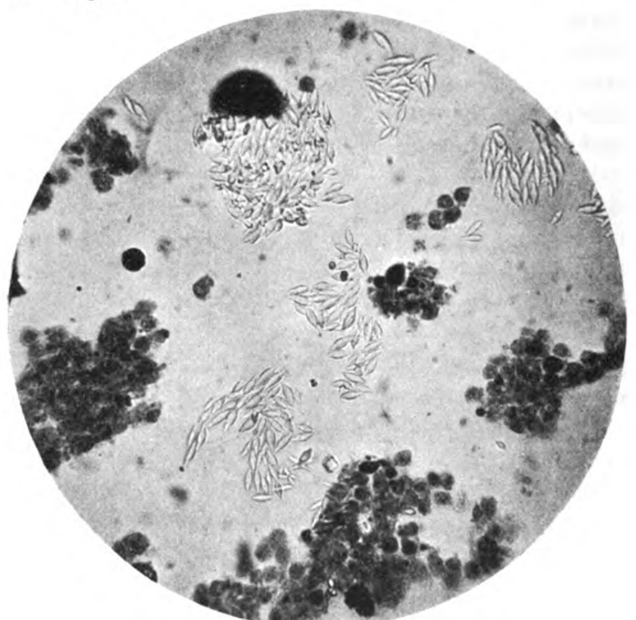


Abb. 35. Objektiv 7. Okular 2.

Interessant ist der öfter von mir erhobene Befund von Kristallen in den von Lymphocyten durchsetzten Massen nach Lecithinemulsion-Einspritzungen (Abb. 35); sie sehen den sogenannten Spermakristallen auffallend ähnlich, und dürften auch chemisch mit ihnen eine Ähnlichkeit haben, da auch diese höchstwahrscheinlich ein Zersetzungsprodukt des Lecithins darstellen, Glycerinphosphorsäure oder Cholin. Derartige Kristalle sind in dem zur Injektion verwandten Lecithin natürlich vorher nicht gefunden worden. Dieser Befund erinnert an die Bildung von Fettsäurenadeln bei der Einwirkung lymphocytenhaltigen, lipolytischen Materials auf Wachs, die ich vor Jahren beschrieben habe. Ein ähnlicher Befund von Fettsäurenadeln und Lymphocyten im Unterhautzellgewebe ist, allerdings ohne Kenntnis des biologischen Zusammenhangs, auch von Küttner beschrieben worden[112]).

In einer Anzahl von Fällen, aber bei weitem nicht immer, gelang es, durch Injektionen von 10 proz. Lecithin in öliger Lösung, und zwar nicht bloß durch subepitheliale, sondern auch durch subcutane Einspritzung unter die Haut des Ohres von Kaninchen, Epithelwucherungen zu erzeugen (Abb. 36).

Die injizierte Masse war bei der histologischen Untersuchung nach 2 bis 3 Wochen von meist einkernigen Zellen durchsetzt, die einen durchaus lymphocytären Typus hatten; unmittelbar angrenzend an diese Zellen, die in der äußersten Schicht gewöhnlich eine etwas größere Gestalt annahmen, wie gequollen und aufgebläht aussahen, manchmal auch kleine Zelleinschlüsse zeigten, fand man lange, geschichtete Epithellager. Die den lymphoiden Zellen zugewandten Schichten waren Pflasterepithelzellen von mehrfacher Lage, ihnen folgten cylinderförmige Zellen, und die äußerste Zellschicht täuschte an manchen Stellen den Eindruck



Abb. 36. Objektiv 4. Okular 2.

vor, als ob sie mit den Unterhautbindegewebszellen in direkter Verbindung stände; allein, trotzdem selbst bei Reihenschnitten ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen den künstlich erzeugten Epithelzellwucherungen und dem Oberflächenepithel oder dem der Haarbälge sich nicht nachweisen ließ, müssen wir das eben als eine Täuschung ansehen und den Übergang einer Epithelzelle in eine Bindegewebszelle und umgekehrt ablehnen. Die Pflasterzellschicht der Epithelwucherungen enthält merkwürdigerweise ziemlich häufig Einschlüsse, die den sogen. „Vogelaugen“ durchaus ähnlich sehen, ein Zeichen dafür, daß diese Gebilde nichts mit „Krebsparasiten“ im eigentlichen Sinne zu tun haben. Eine Gesetzmäßigkeit des Entstehens dieser Epithelwucherungen nach Öl- und Lipoidinjektionen, wie sie ja öfter beschrieben wurden, konnte ich aber nicht feststellen; in Betracht zu ziehen wäre noch die Möglichkeit der durch die Kanüle erfolgten Transplantation von Epithel von der Haut aus, das unter dem Einfluß der lipoiden Substanz in Wucherung geriete.

Inwieweit die geschilderten Untersuchungsergebnisse auch für das Verständnis der Entstehung und des Wesens der Geschwülste von Bedeutung sein könnten, müssen erst weitere ausgedehnte Untersuchungen lehren. Daß gerade auch Lipoide bei ihnen eine ursächliche Rolle spielen können[116]), dürfte bekannt sein. In den bei Paraffin- und Teerarbeitern häufig beobachteten Geschwülsten sind fettartige Stoffe festgestellt worden, es ist auch mehrfach experimentell gelungen, carcinomähnliche Epithelwucherungen durch Injektionen von Scharlachöl und sonstigen lipoiden bzw. lipoidlöslichen Substanzen hervorzurufen[117]), die sich wieder zurückbilden, wenn man das injizierte Fett usw. aus dem Körper entfernt. Übergänge zwischen entzündlicher Granulombildung und wirklicher Geschwulst finden wir z. B. bei der Lymphogranulomatose, bei der von vielen Autoren als Ursache ein säurefestes Stäbchen angenommen wird, das Ähnlichkeit mit dem Tuberkelbacillus und dessen granulärer Abbauform[118]) hat, und auch ein zum Teil ähnliches Reaktionsprodukt wie dieses hervorruft, nur noch kombiniert mit anderen Elementen. Bei den sogenannten Chloromen, die zu den Lymphosarkomen gehören, ist Lymphocytenvermehrung festgestellt[119]), und es sind in den Zellen Kügelchen gefunden worden, die die Fettreaktion geben. Es ist jedenfalls interessant, sich einmal die verschiedenen wechselseitigen Beziehungen zwischen Lipoiden, als evtl. ursächlichem Moment einer Geschwulstbildung, und lipolytischen Substanzen als Reaktionserscheinung vor Augen zu führen. Es sind in malignen Tumoren vielfach Fettsubstanzen[116]) und fetthaltige Bakterien[118a]) gefunden worden, die möglicherweise genetisch in Betracht zu ziehen sind, und es ist sehr oft sowohl eine lokale, als auch häufig eine allgemeine Lymphocytose[120]) mit ihnen vergesellschaftet. Im Serum dieser Geschwulstträger, wie in den Tumoren selbst ist dementsprechend auch öfter ein starkes Fettspaltungsvermögen[121]) gefunden und festgestellt worden, daß es ähnlich wie das Luetischer Lecithin ausflockt[122]). Ferner kann in einer Reihe von Fällen für die Wassermannsche Reaktion, die höchstwahrscheinlich auf einer spezifischen Fettspaltung beruht, bei der jedenfalls die Lymphocyten als Quelle der Reagine von ausschlaggebender Bedeutung sind, an Stelle des lipoiden Luesantigens Tumorextrakt[123]), also ein ebenfalls als Antigen wirksames Lipoid benutzt werden. Die Wassermannsche Reaktion wird bei manchen an malignen Tumoren Erkrankten mit Luesextrakt zuweilen positiv gefunden[124]), ebenso wie manche Luetiker bei der Geschwulstdiagnostik oft positive Resultate geben[125]). Die Meiostagminreaktion[126]), die von einigen Autoren bei bösartigen Geschwülsten als charakteristisch angesehen wird, benutzt als Antigen gleichfalls ein Lipoid, und das Reagin stellt höchstwahrscheinlich einen lipolytischen Antikörper dar. Bei der v. Dungernschen Geschwulstdiagnostik[125]) wird auch ein lipoides Antigen verwandt, und manche Fälle von Syphilis und Tuberkulose reagieren damit positiv[125]). Ohne die großen biologischen Zusammenhänge und deren Bedeutung erkannt zu haben, ist den Lymphocyten[126]) und einer Bildungsstätte dieser Zellen, der Milz, bereits eine gewisse immunisatorische Bedeutung bei Geschwülsten zuge-

schrieben worden[127]). In diesem Zusammenhange sei auf die vielgerühmte Wirksamkeit des Radiums bei gewissen Geschwülsten hingewiesen, das auf der einen Seite imstande ist, Lipoide zu spalten[128]), und auf der anderen Seite einen merkwürdigen Einfluß gerade auf die Lymphocyten und ihre Bildungsstätten, die Milz und die Lymphdrüsen, ausübt[129]). Die lipolytischen Lymphocyten spielen jedenfalls bei den Geschwülsten, insbesondere bei den Sarkomen, als natürliches, wenn auch meist unzureichendes Abwehrmittel, und besonders bei der Wirksamkeit der Radium- und Thoriumbehandlung, unmittelbar oder mittelbar, eine große Rolle.

Es erscheint nun verlockend, gewisse Arten von Tumoren, insbesondere kommen hier die Lymphocytome, Lymphome, Lymphosarkome, Rundzellensarkome in Betracht, trotz der vielen und prinzipiellen unterschiedlichen Merkmale gegenüber den entzündlichen Granulomen, doch von einem ähnlichen biologischen Gesichtspunkte aus wie diese zu betrachten. Ebenso wie wir zu der Erkenntnis gekommen sind, daß der Tuberkel, das Syphilom, das Leprom, das Aktinomykom einerseits ein Krankheitsprodukt, ein Zeichen der stattgehabten Infektion, und zwar einer mit schleppendem, nur langsam oder gar nicht spontan zur Heilung führendem Verlauf ist, aber gleichzeitig doch eine Reaktion des Organismus gegenüber den Krankheitserregern darstellt, wenn auch eine oft durchaus ungenügende; ebenso ist es vielleicht nicht unberechtigt, zumal alle anderen Erklärungsversuche zu keiner Verständnismöglichkeit geführt haben, auch die oben genannten Geschwulstbildungen sowohl als Zeichen und Träger der Erkrankung, als auch als allerdings völlig unzureichende Abwehrbestrebungen des Körpers gegenüber gewissen toxischen Substanzen höchstwahrscheinlich lipoider Natur aufzufassen. Auch bei gewissen Geschwülsten werden die Lymphocyten ihre Lipase gegen das die Reaktion auslösende Gift einzustellen versuchen, und Hand in Hand damit gehend eine Änderung ihres morphologischen Aussehens und Verhaltens gewinnen. Diese Umwandlung kann sowohl chemisch, als auch morphologisch so weit führen, daß es zu einer völligen Entartung der Zellen und ihres Zellchemismus kommt, und dadurch würde sich ein Teil der bei den echten Geschwülsten, insbesondere bei den Lymphomen bzw. Lymphosarkomen beobachteten Erscheinungen und tatsächlichen Befunde unserem Verständnis näher bringen lassen. Beim Zustandekommen der regressiven Prozesse scheinen überall gerade die Lymphocyten eine bedeutende Rolle zu spielen. Wir schließen aus den mikroskopischen Befunden, daß die Lymphocytenanhäufung im Krankheitsherde zum mindesten einen Teil der Abwehrkräfte des Organismus gegenüber dem Krankheitsgift darstellt, und daß unsere Vermutung eine gewisse Berechtigung und Begründung hat, daß auch bei manchen echten Geschwulstbildungen die Zellansammlung eine Reaktionserscheinung des Körpers gegenüber einem unbekannten, vielleicht lipoidartigen Toxin darstellt, daß diese Reaktionszellen aber durch ihre funktionelle Insuffizienz und chemische sowie morphologische Entartung, und dadurch, daß sie die toxische Substanz

in ihren Körper aufgenommen haben, selbst zu pathologischen bzw. pathogenen Gebilden werden. Doch möchte ich den Boden der Tatsachen nicht verlassen, und mich nicht auf rein hypothetisches Gebiet begeben.

7. Unterschiede zwischen „akuten“ und „chronischen“ Infektionskrankheiten.

Die alte Anschauung, daß akute Infektionskrankheiten eine polymorphkernige Leukocytose, chronische eine lymphocytäre Reaktion hervorrufen, ist, wie ich bereits bei früherer Gelegenheit ausgeführt habe, nicht richtig, und muß einer tieferen Erkenntnis Platz machen[113]; denn einmal finden sich bei vielen chronischen Eiterungen, alten Empyemen usw. stets polymorphkernige Leukocyten, und andererseits gehen, abgesehen davon, daß man akute Lymphocytenexsudate künstlich erzeugen kann, manche akuten Krankheitszustände, z. B. die akute Poliomyelitis[114], die akute lymphatische Leukämie usw. klinisch mit Lymphocytose einher, und auch nach Sonnenlicht, bzw. Bestrahlungen mit ultraviolettem Licht soll eine akute Lymphocytose zustande kommen[115]. Die tatsächlichen Verhältnisse liegen vielmehr so, daß die Art der Reaktion abhängig ist wesentlich von der chemischen Zusammensetzung der Krankheitserreger, daß die gewöhnlichen, in der Hauptsache eiweißhaltigen Eitererreger die proteolytischen Leukocyten chemotaktisch anlocken, womit natürlich noch nicht gesagt ist, daß die bakteriolytische Wirkung sich in der fermentativen erschöpft, während auf fettartige Antigene die Lymphocyten reagieren. Wenn die mit Leukocytose einhergehenden Krankheiten gewöhnlich einen mehr akuten, die mit Lymphocytose mehr einen schleichenden, langsamen Verlauf nehmen, so liegt das an der chemischen Beschaffenheit der Krankheitserreger und der funktionellen Eigenart der Reaktionszellen, bzw. der wechselseitigen Einwirkung beider aufeinander, indem die Reaktion auf die fetthaltigen Antigene bzw. ihr Abbau nicht so schnell, und wegen ihrer chemischen Struktur, oder aus sonst noch unbekannten Gründen, durch die Lymphocyten vielleicht auch nicht so vollständig vor sich geht, jedenfalls aber immer eine längere Zeit in Anspruch nimmt, als der der eiweißartigen Antigene, die durch die Leukocyten rascher, explosiver abgebaut werden; möglicherweise verhalten sich auch die entstehenden Fettabbauprodukte im Organismus bezüglich ihrer antigenen Eigenschaften anders, als die Eiweißspaltprodukte. Die Krankheiten mit lipoiden Erregern, Tuberkulose, Lepra, Syphilis, Aktinomykose usw. haben deshalb einen im allgemeinen, aber nicht ausnahmslos langsameren, „chronischen“ Verlauf als andere, „akute“ Infektionskrankheiten, weil, wie gesagt, die fettartigen Substanzen im Körper nicht so stürmisch toxisch wirken, langsamer die Reaktion erzeugen, und durch die Reaktionsstoffe nicht so explosiv verbrannt werden, oder bei ihrer Verbrennung nicht so giftig wirkende Abbausubstanzen liefern, wie die Eiweißspaltprodukte. Die chemische Beschaffenheit des Antigens, die Art der Reaktion und des Abbaues

durch die Abwehrsubstanzen sowie die Abbauprodukte selbst bedingen in dem einen Falle einen schnelleren, in dem anderen einen langsameren Verlauf der Erkrankung. Die fettartigen Krankheitserreger werden durch die lipatischen Elemente des Körpers wahrscheinlich nicht nur langsamer und vielleicht unvollständiger, sondern auch unter geringerer Wärmeentwicklung und Temperatursteigerung abgebaut, und liefern biologisch andersgeartete Abbauprodukte als die eiweißartigen Infektionserreger, die eine heftig toxische Wirkung haben, rasch, unter starker Wärmeentwicklung, Gehirnreizung und Temperatursteigerung gespalten werden. Daß tatsächlich der Abbau der Eiweißstoffe sich im Organismus viel schneller und stürmischer vollzieht und andersartig wirkende Spaltprodukte liefert, erhellt u. a. schon aus den Erscheinungen der Anaphylaxie, die nur oder hauptsächlich nach wiederholter parenteraler Eiweißzuführung auftreten.

II. Klinischer Teil.

1. Lymphocytose als gesetzmäßige Abwehrreaktion gegen Erreger lipoiden Charakters.

Nachdem ich in den Lymphocyten mit verschiedenen Methoden ein fettspaltendes Ferment habe nachweisen können, und durch eine Reihe experimenteller Untersuchungen die gesetzmäßigen Beziehungen zwischen Lymphocyten zur Fettaufnahme und -Verdauung, sowie zur Bakterio- bezw. Cytolipolyse festgestellt habe, nachdem ich den Nachweis einer elektiven Chemotaxis von fettartigen Substanzen auf die auch innerhalb der Blutgefäße befindlichen Lymphocyten geführt, und beobachtet habe, daß die aktiv ausgewanderten einkernigen weißen Blutkörperchen einer amöboiden Bewegung fähig sind, Protoplasmafortsätze auszustrecken vermögen, mit deren Hilfe sie Fetttröpfchen, rote Blutkörperchen, Tuberkelbacillen in ihren Zelleib phagocytieren, und daß Hand in Hand damit gehend, als Ausdruck ihrer gesteigerten Funktion, gesetzmäßige Veränderungen am Kern und Protoplasma eintreten, nachdem ich ferner zeigen konnte, daß die Lipase der Lymphocyten die Fähigkeit besitzt, sich allmählich spezifisch oder annähernd spezifisch gegen das betreffende Lipoid einzustellen, und daß parallel mit dieser chemischen Änderung auch eine Umwandlung der morphologischen Gestalt der Lymphocyten innerhalb gewisser Grenzen nicht bloß in Exsudaten, sondern auch im entzündlichen Granulationsgewebe eintritt, war man zu der Auffassung berechtigt, daß es ein allgemeines biologisches Gesetz ist, daß die Lymphocytose die klinische Bedeutung einer Reaktion des Organismus, einer Abwehrerscheinung des Körpers gegenüber Antigenen fettartigen Charakters hat, wobei die reaktive Wirkung auf einem lipolytischen Abbau des fettartigen Antigens beruht, und daß gesetzmäßige Korrelationen zwischen Biochemismus und Biomorphie der Lymphocyten bestehen.

Während man bisher über die Funktion der Lymphocyten im Körperhaushalte vollständig im unklaren war, hat der Nachweis der lipolytischen und sonstigen biologischen Eigenschaften der einkernigen weißen Blutkörperchen es ermöglicht, das Auftreten der Lymphocytose in physiologischen und pathologischen Zuständen, und ihre klinische Bedeutung dem Verständnis näher zu bringen. Durch die neuen Erkenntnisse sind wir imstande, Befunde, die bisher unvermittelt und zerstreut nebeneinander gestanden haben, und über deren inneren Zusammenhang man sich bisher keine Vorstellung machen konnte, biologisch unter einen gemeinsamen großen Gesichtspunkt zu bringen und klinisch zu verwerten.

Es soll untersucht werden, ob das von uns auf Grund experimenteller Befunde und anatomischer sowie klinischer Tatsachen proklamierte biologische Gesetz, daß die Lymphocytose eine Abwehrmaßregel des Körpers gegen Substanzen fettartigen Charakters darstellt, sich in der menschlichen Pathologie als allgemein gültig und feststehend bewahrheitet, und ob sich durch diese Erkenntnis in klinisch-diagnostischer, prognostischer und vielleicht auch therapeutischer Beziehung neue Aussichten eröffnen.

Überblicken wir die große Anzahl physiologischer und pathologischer Zustände, in denen eine Lymphocytose auftritt, und forschen wir nach der Ursache ihres Auftretens, so gelangen wir in Übereinstimmung mit unseren Untersuchungsergebnissen zu dem Schlusse, daß hier in der Tat ein allgemeines biologisches Gesetz obwaltet, daß überall auf fettartige Substanzen, seien diese endogenen oder exogenen Ursprunges, die Lymphocyten reagieren, daß fettartige Stoffe die lipolytischen Lymphocyten chemotaktisch beeinflussen, daß die Lymphocytose eine Reaktion des Körpers gegenüber diesen fettartigen Antigenen bedeutet, und daß die Antikörperbildung auf einer Lipasenwirkung, auf dem Abbau der Fettsubstanzen beruht. Daß außerdem Lymphocytose noch bei verschiedenen anderen Zuständen beobachtet wird, wo diese biologischen Beziehungen zwischen Lipoid und Lipase sich nach unseren jetzigen Kenntnissen nicht ohne weiteres ergeben, muß zugegeben werden; möglicherweise stellt sich indessen ein solcher Zusammenhang bei Vertiefung unserer Kenntnisse noch heraus. vielleicht haben aber die Lymphocyten außer den bisher von mir festgestellten noch andere, vorläufig unbekannte Funktionen.

Es sollen nun zunächst alle diejenigen physiologischen und pathologischen Zustände angeführt werden, die regelmäßig mit einer Lymphocytose einhergehen, und dann wollen wir prüfen, ob unsere experimentellen Befunde und die von uns gegebene Deutung sich in der klinischen Pathologie des Menschen als richtig erweisen. und ob sie imstande sind, bisher unverständliche klinische Erscheinungen unserer Erkenntnis näher zu bringen und dadurch ein tieferes Verständnis der Krankheitsbilder überhaupt zu ermöglichen.

2. Physiologische und pathologische Zustände, die mit Lymphocytose einhergehen.

Lymphocytose ist als ein konstanter klinischer Befund bei folgenden Zuständen festgestellt worden:

Unter physiologischen Verhältnissen im frühen Kindesalter[133]), nach starkem Schreien der Kinder[134]), nach Massage, sowie überhaupt nach starken Muskelbewegungen (passiv), im Schlafe[135]), ferner nach Zuführung fettreicher Nahrung[136]), bei der Fettverdauung, in der Höhenluft[137]), nach Sonnenbestrahlung[138]), nach Einwirkung ultravioletten Lichtes[139]), nach Finsenlicht[140]), nach Stauung[141]), nach Radiumemanation[142]), bei Röntgenologen[143]), infolge der Einwirkung gewisser Drüsen mit innerer Sekretion[143a]), insbesondere der Thymus[144]) und der Nebennierenrinde[145]), auch der Hypophyse, nach Jod-[149]) und Thyreoidindarreichung[150]), nach der Anwendung sogenannter autonomotroper Mittel[146]), Pilocarpin, Pituitrin, Lecithin, Cholin, durch das Entfettungsmittel Leptynol (Platinmetallhydroxyden[147]), nach der Injektion von fett- und lipoidartigen Substanzen, sowie von Arsen, Salvarsan[148]), weiter, unter pathologischen Verhältnissen, bei Störungen des Fettstoffwechsels, bei Acetonämie[151]), im Hungerzustande[152]), als Kriegsernährungsstörung[153]), bei der Ödemkrankheit[154]), bei Skorbut[155]), nach epileptischen Anfällen[156]), in Erstickungszuständen[157]), beim Frühjahrskatarrh, Keratoconus, bei trachomatöser Conjunctivitis[158]), bei sympathischer Ophthalmie[159]), dann als sog. postinfektiöse Lymphocytose, ferner bei Lues[160]), in den luetischen Produkten der verschiedensten Organe aller Stadien, in der Cerebrospinalflüssigkeit metaluetischer Krankheiten, bei der Tabes und der progressiven Paralyse, bei Lepra[161]), bei Tuberkulose, insbesondere in ihrem ersten Stadium, in tuberkulösen Exsudaten und im Auswurf Tuberkulöser[162]), nach Tuberkulininjektionen[163]), bei Skrofulose[164]), bei Aktinomykose[165]), Rhinosklerom[166]), Mykosis fungoides[167]), chron. Endometritis[168]), gewissen Hauterkrankungen[169]), chron. Magendarmkrankheiten[170]), bei perniziöser Anämie[171]), lymphatischer Leukämie[172]), bei leukämischen Hauterkrankungen[173]), bei der sogen. Pseudoleukämie, den aleukämischen Lymphadenosen[174]), Chlorom[175]), anderen Tumoren[176]), oft bei Hodgkinscher[177]) Krankheit und Megalosplenien[178]), nach Milzexstirpation[179]), in gewissen Stadien der paroxysmalen Hämoglobinurie[180]), bei Polycythaemia rubra[181]), bei dem Status thymico-lymphaticus[182]), bei exsudativer Diathese[183]), Basedowscher Krankheit[184]) und Myxödem[184a]), Diabetes[185]), Addisonscher Krankheit[186]), bei manchen Formen der Fettsucht[187]), in gewissen Stadien des Typhus abdominalis[188]), nach Typhusschutzimpfung[189]), bei Paratyphus A und B[190]), in gewissen Stadien des Scharlachs[191]), der Grippe[192]), des Fünftagefiebers[193]), der Weilschen Krankheit[193a]) und auch des Flecktyphus[194]), bei Malaria[195]), Variola[196]), Purpura variolosa[197]), Varicellen[198]), Rötheln[199]), Febris recurrens[200]), Trypanosomen[201]), Mikrofilaria[202]), Bilharziosis[203]), Pellagra[204]), Dengue[205]), Pappataccifieber[206]), bei Keuchhusten[207]), Parotitis epidemica[208]), Rachitis[209]), Achylia gastrica[210]), chronischem Gelenk-

rheumatismus[211]), gewissen Nierenkrankheiten[212]), bei gonorrhoischen Prozessen[213]), bei Epidermolysis bullosa hereditaria[214]), bei Neurotikern[215]), nach Nervenerkrankungen[216]), bei Dementia praecox[217]), in der Cerebrospinalflüssigkeit bei akuter Poliomyelitis[218]), Polioencephalitis[219]), Encephalitis lethargica[220]), bei Encephalomyelitis der Pferde[221]) und anderen.[222])

3. Übergangsformen und große Mononucleäre als morphologische Ausdrucksformen verschiedener Funktionsstadien der Lymphocyten; ihre diagnostische Bedeutung.

Beginnen wir mit der Prüfung der Frage, ob die von uns experimentell festgestellten Gestaltsveränderungen der Lymphocyten, ihre Wandlungsfähigkeit von den typischen kleinen über die großen Lymphocyten zu den Übergangsformen und den sogen. großen mononucleären Zellen als morphologischer Ausdruck der Ruhe bezw. verschiedener Funktionsphasen, mit den klinischen Erfahrungen nicht bloß in Übereinstimmung sich befinden, sondern unverständliche Beobachtungen zu erklären vermögen.

Nachdem wir die Tatsache als solche feststellen konnten, daß die Lymphocyten innerhalb gewisser Grenzen während ihrer Funktion auch ihr morphologisches Aussehen ändern, werden viele klinische Befunde, die eine einheitliche, die Erscheinungen erklärende biologische Deutung bisher unmöglich machten, mit einem Male verständlich. Es ist nicht unsere Absicht, eine ins einzelne gehende, auf die Diagnostik bezügliche Schematisierung des morphologischen Lymphocytenbildes zu geben, sondern es sollen nur die großen Richtlinien gezeichnet werden, die für die Beurteilung desselben maßgebend sind, und in klinisch-diagnostischer Beziehung eine allgemeine Geltung besitzen.

Es stellt sich heraus, daß gerade bei solchen Krankheitszuständen, die im übrigen mit einer Lymphocytose einhergehen, in ihrer Gestalt veränderte Lymphocyten gefunden, und zum Teil als „pathologische Lymphocyten", als sogen. Riederformen und dergleichen bezeichnet werden; sie entsprechen den von mir geschilderten, durch gesteigerte Tätigkeit bedingten Veränderungen der Lymphocyten, mit denen sie sonst morphologisch und vor allem funktionell identisch sind. Es erscheint daher richtiger, biologisch nicht von dem Auftreten „pathologischer Lymphocytenformen" bei gewissen Erkrankungen zu sprechen, sondern die Auffassung hat mehr Wahrscheinlichkeit für sich und erleichtert auch das klinische Verständnis, daß bei diesen Erkrankungen lymphocytäre Elemente in Aktion bzw. in Reaktion treten, die während und infolge ihrer gesteigerten funktionellen Inanspruchnahme eine von der normalen Ruhegestalt abweichende Form annehmen; die Zellen an sich sind nicht pathologisch, sondern nur pathognomonisch für ein Stadium erhöhter Tätigkeit Man wird also auf Grund unserer experimentellen Ergebnisse und ihrer Bestätigung in der Pathologie in Zukunft klinisch nicht bloß die An-

zahl der Lymphocyten, ihre Vermehrung oder Verminderung zu berücksichtigen haben, sondern auch ihre morphologische Beschaffenheit als Ausdruck ihres Funktionszustandes in Betracht ziehen müssen. Die gleichen Befunde von Kernveränderungen und Protoplasmavergrößerung während der gesteigerten Funktionsausübung der Lymphocyten habe ich, wie oben auseinandergesetzt, bei der Fettaufnahme und -Verdauung, bei den Hämagglutinations- und Hämolysestudien, sowie bei dem Abbau der Fetthüllen der Tuberkelbacillen beobachtet.

Schon gewisse unter physiologischen Verhältnissen erhobene Befunde finden in unseren Untersuchungsergebnissen ihre Erklärung und Deutung. Köllicker, später Virchow und weiterhin von Ebner[223]) hatten festgestellt, daß in den ersten Chylusgefäßen sehr viele Lymphocyten mit eingebuchtetem, hufeisenförmig gekrümmtem Kern gesehen werden. Das spricht nun nicht, wie z. B. Grawitz meint, dafür, daß hier Übergänge von Lymphocyten zu Leukocyten stattfinden, sondern erklärt sich dadurch, daß in den ersten Chylusgefäßen, wo sehr viele Fetttröpfchen vorhanden sind, die Lymphocyten in einem Zustand sehr gesteigerter Tätigkeit sich befinden, und infolgedessen die veränderte Kernkonfiguration aufweisen. Auch bei der gewöhnlichen Fettverdauung sind ebenfalls neben den Lymphocyten meist die Übergangsformen vermehrt.

Es ist im übrigen interessant, daß auch in den Darmepithelzellen, in denen nach unseren heutigen Kenntnissen die Rückverwandlung der resorbierten wasserlöslichen Fettbestandteile in Neutralfett stattfindet, von Asher[224]) bestimmte morphologische Unterschiede während des Hungerns und nach Fütterung gefunden wurden, was auf eine aktive Tätigkeit dieser Zellen bei der Resorption bzw. Verdauung schließen läßt.

Für die Anschauung, daß die Übergangsformen und auch die großen Mononucleären sich aus den Lymphocyten entwickeln, mit ihnen in einer Wechselbeziehung stehen und den morphologischen Ausdruck eines bestimmten Stadiums funktioneller Tätigkeit darstellen, spricht außer den experimentellen Untersuchungsergebnissen eine große Anzahl klinischer Befunde; freilich fehlt es auch hier nicht ganz an Ausnahmen. Große Einkernige und besonders Übergangsformen werden meist in gewissen Stadien besonders derjenigen Krankheiten beobachtet die erfahrungsgemäß mit einer Vermehrung der Lymphocyten einhergehen, z. B. bei den akuten Formen der lymphatischen Leukämie, bei den aleukämischen Lymphadenosen, häufig bei Basedow, bei der Syphilis, bei der Tuberkulose, bei Trypanosomen, Malaria, Röteln, Variola, Parotitis epidemica, Skorbut usw. Ein gewisser Parallelismus von Lymphocytose und Vermehrung der großen Einkernigen besteht auch bei der Anwendung sogen. autonomotroper Mittel, Pilocarpin, Pituitrin, Cholin, wo die gleichzeitige Vermehrung der Lymphocyten und Mononucleären für eine chemotaktisch gleichsinnige Beeinflussung spricht, wie das auch Falta, Bertelli und Schweeger (l. c.) glauben. Die Vermehrung der großen Einkernigen und der Übergangsformen kann gleichzeitig mit

oder auch ohne Lymphocytose vorhanden sein, und kommt durch die mehr oder weniger gesteigerte funktionelle Inanspruchnahme einer größeren oder kleineren Anzahl der lymphocytären Elemente und ihrer dadurch bedingten Gestaltsveränderung zustande.

Bei akut syphilitischen Prozessen, also im Zustand gesteigerter reaktiver Tätigkeit, sind sehr häufig gerade die großen Lymphocyten, die Riederformen und großen Mononucleären vermehrt, ebenso findet bei der Rückbildung der Hautsyphilide unter der Salvarsanbehandlung eine Zunahme der Lymphocyten, Übergangsformen und Plasmazellen statt, Beobachtungen, die durchaus meine Anschauungen auch klinisch bestätigen, daß die Übergangszellen und Mononucleären morphologische Ausdrucksformen gesteigerter Funktionsstadien der Lymphocyten sind. Bei der Malaria finden wir gleichfalls im Anfall, in der Phase erhöhter Tätigkeit der Reaktionszellen, ein Ansteigen der großen Lymphocyten, Übergangsformen und der Mononucleären; wenn die Infektion bloß latent, aber nicht erloschen ist, besteht auch noch die Mononucleose neben Lymphocytose, und erst nach dem Absinken der Zahl der großen Mononucleären erfahren die kleinen Lymphocyten eine Steigerung, als auch klinisch verwertbares und mit unserer Auffassung übereinstimmendes Zeichen der Rückkehr der gesteigerten Funktion zur Ruhe, als ein Symptom der Genesung. Ähnliche, wenn auch nicht so ausgesprochene Beobachtungen sind in gewissen Stadien des Flecktyphus gemacht worden: einige Tage nach der Erkrankung sind die Lymphocyten vermehrt, in der zweiten Woche treten sogen. atypische Zellen sowie Plasmazellen und große Mononucleäre auf, in der Rekonvalescenz verschwinden die sogen. pathologischen Formen, die Zellen bekommen wieder lymphocytären Typus.

Bei unkomplizierter Grippe wird häufig eine Lymphocytose beobachtet, daneben während des akuten Fieberverlaufes eine Vermehrung der Übergangsformen und großen Mononucleären. Wenn während des Stadiums der Vermehrung der Zahl der Einkernigen oft eine Verminderung der Lymphocyten besteht, so ist das nach unserer weiter unten näher dargelegten Auffassung leicht erklärlich. Auch beim Fünftagefieber sind im Anfall, das heißt während des Stadiums gesteigerter Tätigkeit der Reaktionszellen, die Lymphocyten im alten Sinne vermindert, dagegen die Übergangszellen und großen Mononucleären vermehrt; dieser Zustand ist kurz nach dem Anfall nicht mehr so ausgesprochen, verwischt sich weiter, und in der anfallsfreien Zeit besteht eine Lymphocytose, eine Rückkehr zur Ruheform der Zellen. Wenn nach Röntgenbestrahlung die Lymphocytenzahl sich zu vermindern beginnt, nehmen, als Zeichen des Reizzustandes, zunächst die Übergangsformen und Mononucleären zu[225]), ebenso tritt nach Radiumwirkung ein Sinken der Lymphocyten und eine Zunahme der großen Einkernigen ein.

Bei Mumps ist es eine gewöhnliche Beobachtung, daß neben der Lymphocytenvermehrnng auch eine Steigerung der Plasmazellen, der Riederformen, der Übergangsformen und der großen Mononucleären fest-

gestellt wird. Gleiche und ähnliche Befunde von Vermehrung von Lymphocyten zusammen mit Übergangsformen und großen Mononucleären sind, außer bei den genannten Krankheiten, beschrieben worden bei Morbus Banti, Epidermolysis bullosa hereditaria, bei Polycythaemia rubra, bei Skorbut, bei Dengue, bei Addisonscher Krankheit, bei Botulismus, bei Polioencephalitis, bei Sklerodermie, bei Pappataccifieber, bei Achylia gastrica, bei Aufenthalt im Höhenklima, bei Encephalomyelitis der Pferde, bei Variola, Pellagra, Grippe, nach Salvarsaninjektionen, nach Milzexstirpation usw.

Im übrigen ist oft auch rein morphologisch eine Grenze zwischen den ineinander übergehenden Zellformen gar nicht zu ziehen, da man bei manchen Bildern nicht mit Bestimmtheit sagen kann, was ein großer Lymphocyt, und was eine Mononucleäre ist.

Auch bei der in der letzten Zeit des Krieges sehr oft, und von verschiedenen Autoren gemachten Beobachtung, daß selbst bei anscheinend Gesunden eine Verschiebung des Blutbildes nach der lymphocytären Seite hin stattgefunden hat[153]), ein Befund, auf dessen biologische Erklärung wir weiter unten eingehender zu sprechen kommen. ist es aufgefallen, daß, ebenso wie bei der gewöhnlichen Fettverdauung, neben den typischen kleinen Lymphocyten Zellen mit eingebuchtetem Kern und größerem Protoplasmasaum angetroffen werden; ferner werden bei der im Kriege genauer studierten Ödemkrankheit[154]), bei der eine große Verarmung des Blutes an Fett vorhanden ist, gleichzeitig kleine und große Lymphocyten, Übergangsformen und auch große Mononucleäre gefunden.

Die enge Beziehung der Übergangsformen zu den lymphocytären Elementen des Blutes ist wohl sicher erwiesen, ein Parallelgehen dieser Zellen mit den myeloischen ist nirgends festzustellen, aber auch die großen Einkernigen sind als Entwicklungsformen der Lymphocyten im erwähnten Sinne anzusprechen.

Aus der Tatsache allein, daß bei gewissen Erkrankungen hauptsächlich große Einkernige in bestimmten Stadien gefunden werden, ist der Schluß noch nicht berechtigt, daß die Mononucleären eine eigene, selbständige Zellgattung darstellen, da auch Plasmazellen, deren Entwicklung aus Lymphocyten jetzt wohl allgemein anerkannt ist, sich bei vielen Krankheiten vor allem oder allein finden, so z. B. bei der Plasmazellenleukämie[225 a]).

Wenn die Angaben verschiedener Autoren über die Beziehungen der Lymphocytose zur Vermehrung der Einkernigen und Übergangsformen manchmal differente sind, so mag sich das, zum Teil wenigstens, dadurch erklären, daß nicht fortlaufende Untersuchungsreihen bei einer Krankheit ausgeführt wurden, sondern daß die Einzeluntersuchungen während verschiedener Funktionsstadien gemacht wurden, und daher ein verschiedenes Resultat ergaben, und daß ferner durchaus nicht gleichzeitig eine absolute Vermehrung sowohl der Lymphocyten im hergebrachten Sinne, als auch der großen Einkernigen und Übergangsformen als Beweis für ihre Zusammengehörigkeit vorzuliegen braucht:

es ist durch unsere Untersuchungen experimentell festgestellt, und durch klinische Beobachtungen auch bestätigt, daß in einem gewissen Krankheitsstadium die in Wirklichkeit vermehrten Zellen des lymphatischen Systems zum kleinen Teile sich noch in Ruhe befinden, also als kleine typische Lymphocyten erscheinen, zum größeren Teile aber in gesteigerter Tätigkeit sind gegenüber dem betreffenden Antigen, also als Mononucleäre und Übergangsformen morphologisch sich präsentieren; in einem solchen Falle wird eine Mononucleose bzw. starke Vermehrung der Übergangsformen einhergehen mit einer relativen oder auch absoluten Verminderung der Lymphocyten im hergebrachten Sinne, bei in Wirklichkeit gleichsinniger ausschließlicher Beeinflussung, Vermehrung der lymphatischen Elemente, was mit unseren experimentellen Befunden und den sonstigen klinischen Erfahrungen übereinstimmt.

Die geschilderten klinischen Beobachtungen sind Beweise für unsere Auffassung von der Aktivität bzw. Reaktivität der lymphocytären Zellen gegenüber den betreffenden Krankheitserregern, und sprechen gleichzeitig als klinische Bestätigung unserer experimentellen Ergebnisse für die Tatsache der Wandlungsfähigkeit dieser Zellen innerhalb gewisser Grenzen während ihrer Funktion. Wenn bei manchen Erkrankungen zu Beginn eine Verminderung der Lymphocyten und ein Auftreten von Übergangsformen und großen Mononucleären beobachtet wird, so bedeutet das nicht etwa eine „negative Chemotaxis" gegenüber den kleinen Lymphocyten und eine „positive Chemotaxis" gegenüber den Übergangsformen bzw. großen Einkernigen. sondern die Erscheinung ist so zu verstehen, daß die Lymphocyten sich bei starker funktioneller Inanspruchnahme entsprechend ihrer chemischen Tätigkeit morphologisch in Übergangsformen und große Mononucleäre umwandeln, und nachher, nach beendeter Funktion, von der Arbeitsform, wie ich sie nennen möchte, in die Ruheform zurückkehren. Die bei manchen Erkrankungen, z. B. dem Fünftagefieber, der Malaria usw., im Intervall bzw. nach der Heilung konstatierte Lymphocytose, während im Fieber eine Vermehrung der Übergangsformen und großen Einkernigen sich findet, bedeutet auch nicht etwa eine plötzlich eingetretene „positive Chemotaxis" gegenüber den Lymphocyten, denn es wäre nicht einzusehen, was hier im Ruhestadium chemisch anziehend wirken sollte, sondern es findet einfach eine Rückverwandlung der Arbeitsformen in die Ruheform der Zelle statt.

Wir gewinnen infolge der Erkenntnis der Wandlungsfähigkeit der morphologischen Gestalt der Lymphocyten und ihrer biologischen Bedeutung nicht bloß einen tieferen Einblick in die feineren Vorgänge vieler Krankheitsprozesse, sondern wir sind gleichzeitig imstande, sie auch diagnostisch zu verwerten, aus dem Vorhandensein der von uns als Ruhe- und Arbeitsformen gedeuteten Zellkonfigurationen Rückschlüsse zu ziehen einerseits auf das jeweilige Krankheitsstadium, andererseits auf einen schneller oder langsamer sich abspielenden

Prozeß. Wir haben gesehen, daß der Lymphocyt im Ruhezustande einen runden Kern und einen schmalen Protoplasmasaum hat, daß sich aber bei dem Übergang von der Ruhe in die Tätigkeit, und während der verschiedenen Phasen derselben Änderungen der Kerngestalt herausbilden. Krümmungen, Einkerbungen, exzentrische Lagerung, daß ferner der Protoplasmaleib an Umfang wesentlich zunimmt, und daß alsdann diejenigen Formen resultieren, die wir gewöhnlich als große Lymphocyten, als Übergangsformen, als Riederformen und als große Mononucleäre bezeichnen. Je nach dem Auftreten der einen oder anderen dieser verschiedenen Formen werden wir auf eine stärkere oder schwächere Aktivität der lymphocytären Elemente als Reaktionszellen schließen dürfen, wir werden sagen dürfen, daß in dem einen Falle der Organismus eine lebhaftere und energischere Tätigkeit entfaltet als in dem anderen, daß die Zelleistung je nach dem zahlreicheren Auftreten der Ruhe- oder Arbeitsformen eine schwächere oder stärkere ist. Wir werden auch den weiteren Schluß aus dem gehäuften Auftreten der Arbeitsformen zu ziehen berechtigt sein, daß es sich dann, entsprechend der angespannten Zelltätigkeit und größeren Aktivität, um einen schneller verlaufenden, akuteren Prozeß handelt, während das zahlreiche, langdauernde Vorhandensein von Ruheformen eine träge Reaktion, infolgedessen einen schleichenden, mehr chronischen Verlauf erschließen läßt. Eine in gewisser Weise dieser sich nähernde Auffassung, die sich aber nicht auf experimentelle Beweise stützen konnte, und die sich auch mit meinen Befunden und meiner Deutung nicht deckt, wurde bei Cerebrospinalzellen vermutungsweise von Klien[226]) ausgesprochen. Unsere eben kurz dargelegte und an anderen klinischen Beispielen erhärtete Anschauung finden wir weiterhin durchaus bestätigt z. B. in den Fällen von sogen. akuter und chronischer lymphatischer Leukämie. Während bei der ersteren Form das lymphocytäre Bild ein mannigfaltiges und vielgestaltiges ist, die Lymphocyten also ein aktives Verhalten zeigen und daher eine sehr verschiedene Größe haben, bald als kleine, mittlere oder große Formen erscheinen, Einkerbungen und Buchtungen ihres Kerns zeigen, einen bald schmäleren, bald breiteren Protoplasmaleib besitzen, ist das Lymphocytenbild bei der chronischen Form ein mehr einförmiges, träges, der Ruhegestalt der Lymphocyten sich näherndes.

Es ist natürlich nicht notwendig, daß die stärkere Reaktion des Organismus immer einen günstigeren Heilungsverlauf in sich schließt; es kann der Abwehrversuch ein sehr energischer, aber der Erfolg trotzdem nur ein unzulänglicher sein.

Bei der Besprechung der lokalen Lymphocytenansammlung in den sogen. Granulationsneubildungen haben wir weiter hervorgehoben, daß aus ihnen insofern gewisse differentialdiagnostische Schlüsse auf die Natur des jeweiligen Krankheitsprozesses gezogen werden können, als z. B. im Tuberkel die Lymphocyten im engeren Sinne überwiegen, während im Syphilom sich mehr Plasmazellen, besondere Entwicklungsformen der Lymphocyten finden.

Das rührt eben daher, daß die lymphocytären Reaktionszellen nicht

bloß chemisch ihr Sekret, sondern auch morphologisch ihr Aussehen der speziellen Art des Krankheitserregers, im ersteren Falle dem fettartigen Tuberkelbacillus, im letzteren der lipoiden Syphilisspirochäte anpassen, oft allerdings mit unseren immerhin rohen Untersuchungsmethoden kaum erkennbar.

4. Beziehungen der Lymphocyten zur Fettaufnahme und zu Störungen des Fettstoffwechsels.

Nachdem wir die gesetzmäßigen Beziehungen zwischen der Einführung von Fett in den Körper und der reaktiven chemotaktischen Ansammlung von Lymphocyten, der Aufnahme und Verdauung des Fettes durch diese Zellen feststellen konnten, wird uns auch die vielfach konstatierte Steigerung der Lymphocytenzahl nach ausschließlicher Fettnahrung[136]) im Zusammenhang mit der Resorption und Assimilation des Fettes biologisch verständlich. Es ist bekannt, daß während der Verdauung überhaupt eine Vermehrung der weißen Blutkörperchen eintritt; über ihren Sinn und ihre wahre Bedeutung war man sich nicht im klaren, da es nicht sichergestellt war, ob die weißen Blutkörperchen nur Träger für die resorbierte Nahrung sind, oder ob sie auch befähigt sind, die aufgenommenen Nahrungspartikelchen in bestimmter Weise chemisch umzuwandeln, zu verdauen und für den Körper assimilationsfähig zu machen. Besonders interessant erschienen die Versuche, die bei Tieren nach Fütterung mit einseitiger Nahrung angestellt wurden. Es hat sich dabei, ganz in Übereinstimmung mit unseren Anschauungen, herausgestellt, daß bei der Zuführung chemisch verschiedenartiger Nahrungsmittel auch eine Vermehrung der verschiedenen Arten von Leukocyten auftritt, daß bei reiner Eiweißfütterung eine beträchtliche Steigerung der polynucleären Leukocyten[227]) stattfindet, und daß, was uns hier besonders interessiert, bei ausschließlicher Fütterung mit Fett die Zahl der Lymphocyten eine ganz bedeutende Zunahme erfährt (l. c.). Da wir wissen, daß die Lymphocyten nach der parenteralen Einführung von Fetten in den Körper gesetzmäßig aus dem Grunde an Ort und Stelle auftreten, weil sie infolge ihrer Phagocytierfähigkeit und ihres lipolytischen Vermögens imstande sind, die Fetttröpfchen in ihren Zelleib aufzunehmen und dort zu verdauen, so liegt der Gedanke nahe, daß der Zusammenhang zwischen dem vermehrten Erscheinen von Lymphocyten nach der Zuführung von Fettsubstanzen darin zu suchen ist, daß diese Zellen infolge ihres lipolytischen Fermentes eine verdauende Wirkung auf die Fette auszuüben vermögen.

Wenn auch in der Literatur bezüglich des Auftretens der verschiedenen Arten von Leukocyten nach der Fütterung mit verschiedenen Nahrungsmitteln sich zum Teil noch widersprechende Angaben finden, so stimmen doch darin die Autoren überein, daß nach reiner Fettnahrung die Lymphocyten eine bedeutende Zunahme erfahren. Diese Ergebnisse der physiologischen Forschung stimmen also mit unseren experimentellen Befunden der chemotaktischen Beeinflussung

der Verdauung von Fettsubstanzen durch die lipolytischen Lymphocyten völlig überein.

Auf demselben Vorgang beruht auch die vielfach konstatierte Einwirkung der Lymphdrüsen, der Hauptbildungsstätten der Lymphocyten, auf den Fettstoffwechsel[228]). Auch die Milz, die zweite Lymphocytenquelle, hat einen gewissen Einfluß auf die Spaltung von Fettsubstanzen[229]); es ist jedenfalls interessant, daß z. B. nach Milzexstirpation klinisch ein Ansteigen des Fettgehaltes des Blutes und sekundär Lymphocytose festgestellt werden konnte[230]). Bei der Untersuchung der Mesenterialdrüsen während des Fettverdauungsprozesses findet man eine Hyperplasie der Keimzentren und eine gesteigerte Lymphocytenbildung. Auch die Untersuchung der Milz während der Verdauung ergab Vergrößerung der Follikel. Während eines Hungerzustandes lagern sich Fettsubstanzen in der Milz ab.

Mit unseren Untersuchungsergebnissen, daß einverleibtes Fett von den einkernigen Zellen aufgenommen und zum Teil in die Lymphdrüsen überführt wird, stimmt nicht bloß das oben erwähnte physiologische Auftreten einer Lymphocytenvermehrung nach Zufuhr von reiner Fettnahrung, und die nahe Beziehung der Lymphdrüsen zum Fettstoffwechsel überein, sondern auch die klinischen Erfahrungen und pathologisch-anatomischen Befunde bei den verschiedensten Störungen des Fettstoffwechsels finden hierin eine befriedigende Erklärung.

In seinem Referat über Wesen und Behandlung der Diathesen äußert sich Pfaundler[231]) darüber folgendermaßen: „Namentlich die Zusammenhänge zwischen Störungen des Fettstoffwechsels und lymphoider Hyperplasie werden lebhaft erörtert, und ihre Deutung liegt vielleicht wirklich in der Teilnahme des lymphoiden Parenchyms an Fettverdauungsvorgängen, wofür eine Fülle von Tatsachen beigebracht werden kann (Bergel). Bei primärer Fettverdauungsstörung dürfte dann eine ausgleichende Mehrarbeit und Hyperplasie des Lymphoidgewebes gewärtigt werden."

In dieselbe Rubrik gehören die Beobachtungen, daß bei der Acetonämie, ebenfalls einer Fettstoffwechselstörung der Kinder, als Reaktion eine starke Lymphocytose[232]) gefunden wird, daß überhaupt Anomalien des Fettstoffwechsels häufig zu, wahrscheinlich kompensatorischer, lymphoider Hyperplasie führen, so der Status thymicolymphaticus und die exsudative Diathese. Bei krankhafter Veränderung der Fettverdauungsvorgänge tritt entweder infolge einer mangelhaften, gestörten Funktion der unter normalen Verhältnissen ausreichenden lymphocytären Elemente, oder infolge der zu bewältigenden Mehrleistung oder aus sonstigen Gründen eine hyperplastische Reaktion derjenigen Organe ein, die die fettspaltenden Lymphocyten produzieren, der Lymphdrüsen, und bei Kindern auch der Thymus ein.

Zusammenhänge zwischen dem Auftreten einer Lymphocytose und abnormem Fettstoffwechsel scheinen auch bei Störungen gewisser Drüsen mit innerer Sekretion zu bestehen, insbesondere bei Er-

krankungen der Thymus[144]), der Nebennieren[145]) und der Schilddrüse[150]), wenn auch hier sehr vieles noch der Klärung bedürftig ist.

Die Thymus, deren Beziehungen zum Fettstoffwechsel auch aus anderen Beobachtungen erhellt, hat nicht bloß als sogenannte Drüse mit innerer Sekretion zu gelten, sondern muß nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse geradezu als eine Produktionsstätte der Lymphocyten angesehen werden; ist sie doch zu einem großen Teile aus lymphocytären Elementen zusammengesetzt. Es liegt sehr nahe, anzunehmen, daß die normalerweise bei Kindern in den ersten Jahren beobachtete Lymphocytose, zu einem Teile wenigstens, darauf beruht, daß auch die Thymus Lymphocyten ins Blut wirft, zumal man weiß, daß gerade um die Zeit, wo sie sich gewöhnlich zurückbildet, ungefähr um das 10. Lebensjahr, auch die relative Vermehrung der Lymphocyten allmählich zurückgeht, und das kindliche Blutbild sich dem des Erwachsenen nähert. Auf der anderen Seite vollzieht sich in der Thymus selbst mit dem Schwinden der lymphocytären Elemente eine fettige Umwandlung des Organes, ähnlich etwa, wie bei der Lymphdrüsenatrophie ihr Gewebe sich in Fettgewebe umwandelt.

Auf die interessanten Beziehungen zwischen Nebennierenrinde zu Lymphocytose und Lipoidstoffwechsel sei nur kurz hingewiesen[247]), da auch hier bisher nur wenige sicher fundierte, experimentell begründete Tatsachen vorliegen, die die vermuteten Zusammenhänge eindeutig beweisen könnten. Die Nebennierenrinde besteht morphologisch im wesentlichen aus lymphocytären Zellen, die anscheinend Lipoidsubstanzen nicht bloß elektiv aufnehmen, da in ihnen konstant eine Vermehrung dieser Stoffe gefunden wird, sondern auch abbauen, da Veränderungen der Nebennierenrinde mit Vergrößerung oder Verarmung des Lipoidgehaltes Hand in Hand gehen, und da in der Nebennierenrinde Cholin, ein Spaltungsprodukt des Lecithins, gefunden wird[248]). Zwischen Nebenniere und Thymus bzw. lymphatischem Apparat selbst bestehen gewisse Wechselbeziehungen.

Erkrankungen der Schilddrüse gehen gleichfalls mit Lymphocytenvermehrung und Störungen des Fettstoffwechsels einher, was sich am ausgeprägtesten bei der Basedowschen Krankheit[184]) u. [249]) äußert. In der Thyreoidea sind zwei verschiedene Lipoide isoliert worden, die wahrscheinlich giftig wirken. Injektion von Strumapreßsaft ruft ebenso wie die Darreichung von Thyreoidintabletten[150]) eine Lymphocytose und gleichzeitig eine Entfettung hervor. Der Fettstoffwechsel bei Tieren, denen die Schilddrüse entfernt ist, ist gestört. Bei der Basedowschen Krankheit, bei der eine Hyper- oder Dysfunktion der Schilddrüse, Lymphocytenvermehrung und eine Störung des Fettstoffwechsels im Organismus vorhanden ist, scheinen neben wahrscheinlich noch anderen Faktoren auch die Beziehungen zwischen Lymphocytose und Fettspaltung eine Rolle zu spielen. Die Lymphocytose scheint, wie bei anderen Erkrankungen, so auch hier eine Abwehrmaßregel[250]), ein Antistoffbildner zu sein gegenüber dem lipoiden Krankheitsgift, das vielleicht direkt oder indirekt aus der entarteten Schild-

drüse stammt. Inwieweit schon der Jodgehalt der Schilddrüse allein auf die Entstehung der Lymphocytose von Einfluß ist, läßt sich nicht mit Bestimmtheit sagen; die Tatsache ist jedenfalls experimentell sichergestellt, daß das Jod eine Vermehrung der Lymphocyten hervorruft. Daß die Lymphocytose auch bei der Basedowschen Krankheit als eine Reaktionserscheinung gegen das wahrscheinlich lipoide Krankheitsgift aufzufassen ist, läßt sich schon daraus erschließen, daß nach erfolgreicher Kropfoperation[251]) bei Basedowkranken die Lymphocytose schwindet. Wenn dagegen nach operativer Entfernung des Kropfes die Lymphocytenvermehrung nach einiger Zeit nicht zurückgeht und einer normalen Blutzellmischung Platz macht, so kann das als ein Zeichen dafür gelten, daß die Operation keinen vollen Heilerfolg erzielt hat, daß der eigentliche Krankheitsstoff, der die reaktive Lymphocytose erzeugt hat, noch nicht aus dem Körper entfernt ist. Daß bei der Basedowschen Krankheit auch Beziehungen zur Thymus bestehen, ist bekannt[252]).

Bei Diabetes[185]), bei dem neben der Störung im Kohlehydratstoffwechsel oft auch eine solche des Fettstoffwechsels, außer der meist vermehrten Fettzufuhr, vorkommt, ist häufig eine Lymphocytose beobachtet worden. Fetttröpfchen sind hier öfter in den weißen Blutkörperchen gefunden worden[253]), und man weiß, daß gerade bei dieser Krankheit häufig einkernige Zellen nicht bloß bindegewebiger Natur sich mit Cholesterin beladen und zu den bekannten Xanthombildungen[254]) führen.

Wenn auf der einen Seite bei reichlicher Zufuhr ausschließlicher Fettnahrung eine wesentliche Vermehrung der Lymphocyten eintritt, und diese mit der Resorption und Assimilation des aufgenommenen Fettes in Zusammenhang steht, so ist auf der anderen Seite auch im Hungerzustande eine Lymphocytose des Blutes festgestellt worden[152]). Diese sich scheinbar widersprechende Tatsache erklärt sich, ebenso wie die auffallende, aber vielfach bestätigte Beobachtung, daß in den letzten Kriegsjahren auch bei anscheinend Gesunden eine Verschiebung des Blutbildes zugunsten der lymphatischen Elemente[153]) eingetreten ist, auf folgende Weise. Infolge der schweren Unterernährung in der letzten Kriegszeit, vor allem infolge des fast völligen Mangels an Fett wird, wie beim Hunger, das Reservematerial des Körpers, insbesondere das eigene Körperfett, für die notwendigen Zwecke des Unterhaltes des Organismus und für die Arbeitsleistungen desselben angegriffen und abgebaut. Dadurch tritt eine Überführung dieses Körperfettes in das Blut, und infolgedessen eine starke Vermehrung desselben im Blute ein. Als biologische Reaktion dagegen kommt eine Lymphocytenvermehrung im Blute zustande, die fettspaltende Wirkung des Blutes wird eine stärkere[233a]), um das dort in größeren Mengen vorhandene Körperfett den anormalen, gesteigerten Anforderungen entsprechend aufnehmen, fortführen und abbauen zu können; ein im übrigen schon in der Friedenszeit bekannter klinischer Befund, daß im Hungerzustande eine Lymphocytose und eine ver-

mehrte Fettspaltung des Blutes gefunden wird. Entsprechend der Lymphocytenvermehrung im Blute ist bei Kriegsunterernährten vielfach eine Hyperplasie der Lymphdrüsen festgestellt worden, ohne sonstige Anhaltspunkte für diese Veränderungen[233]). Die Tatsache der Verschiebung des Blutbildes nach der lymphatischen Seite während der letzten Jahre des Krieges ist vielfach bestätigt worden, jedoch keine der bisherigen Erklärungsversuche konnte irgendwie befriedigen. Daß die Typhusschutzimpfung[234]), wie zuerst angenommen wurde, nicht als wirkliche Ursache dieser Lymphocytenvermehrung angesehen werden darf, geht schon daraus hervor, daß die durch diese bewirkte Steigerung der Lymphocytenzahl nur verhältnismäßig kurze Zeit andauert, und daß andererseits die Lymphocytenvermehrung auch bei Personen konstatiert wird, die nie eine Typhusschutzimpfung erhalten haben. Für die weiterhin angeschuldigte Ernährung mit Kohlehydraten als Ursache der Lymphocytose fehlt auch nur der geringste Beweis oder selbst nur eine Analogie. Wirklich begründet erscheint lediglich die hier gegebene Erklärung, die auf den experimentell bewiesenen Beziehungen zwischen Fettsubstanzen und Lymphocytose basiert, und auch mit allen sonstigen bei diesen Ernährungsstörungen beobachteten Befunden völlig im Einklang steht.

Wenn man sich ferner die Tatsache vor Augen hält, daß bei manchen Formen von Fettsucht das völlige Fehlen von Lipase[235]) beobachtet ist, und daß die Zufuhr von Schilddrüsensubstanz, sowie das Leptynol eine typische Lymphocytose und gleichzeitig eine Entfettung des Organismus erzeugt, so drängt sich auch hier unwillkürlich der ursächliche Zusammenhang beider Erscheinungen auf.

5. Beziehungen der Lymphocyten zu körpereigenen fettigen Degenerationsprodukten.

Die Lymphocyten dienen aber nicht bloß dazu, von außen in den Körper eingeführtes Fett mit zu resorbieren und zu assimilieren, oder fetthaltige bakterielle Antigene abzubauen, oder in Zeiten der Not das Reservefett des Körpers zu transportieren, abzuschmelzen und für den Organismus nutzbar zu machen, sondern es ist eine gewöhnliche und an den verschiedensten Stellen des Körpers zu machende anatomische Beobachtung, deren biologische Deutung und Bedeutung aber bisher nicht erkannt wurde, daß die Lymphocyten und ihre Abkömmlinge überall dort auftreten, wo fettige Abbau- und Degenerationsprodukte des Körpers wegzuräumen sind. Es ist bekannt, daß fettartige Substanzen[235a]), z. B. Zerfallstoffe des Gehirns[236]), von einkernigen Zellen, die nicht bloß Glia- oder Adventitiazellen sind, aufgenommen werden, die dann als sogen. Fettkörnchenzellen erscheinen, daß bei Fettgewebsnekrose des Pankreas die Einkernigen die Fettsubstanzen in ihren Leib aufnehmen[237]), daß weiterhin die Lecithinkörnchen[238]) z. B. bei Prostatikern nur von den einkernigen Zellen phagocytiert werden, daß in der Milchdrüse die Fetttröpfchen gleich-

falls von den Lymphocyten[239]) aufgenommen und den Lymphdrüsen zugeführt werden usw. Interessant ist in diesem Zusammenhange auch die Tatsache, daß die phosphorhaltigen Zellkerne, die weder von dem proteolytischen Ferment der polynucleären Leukocyten, noch von dem eiweißspaltenden Magensaft angegriffen werden[240]), von den einkernigen weißen Blutkörperchen verdaut werden, wahrscheinlich, weil die Kernsubstanzen chemisch den Lecithinen nahestehen, und nicht durch Proteolyse, sondern nur durch Lipolyse abgebaut werden können. Außer den oben angeführten Beispielen von Wegschaffung fettiger Abfallsubstanzen durch die Lymphocyten ist es ein regelmäßiger Befund, daß z. B. bei der akuten Leberatrophie in der Umgebung degenerierter Leberzellen Rundzellenhaufen vorhanden sind, ebenso finden sich Anhäufungen von Lymphocyten und Plasmazellen bei Lebercirrhose; alle experimentellen Eingriffe ferner, die Nekrosen des Lebergewebes erzeugen, rufen lymphocytäre Infiltrationen hervor. Solche Lymphocytenansammlungen werden auch in fettigen Degenerationsherden anderer Organe, des Herzens[241]), der Niere usw. gefunden. Auch in den atheromatösen lipoiden Herden der Gefäßwandungen stellt man das Vorhandensein von Lymphocytenanhäufungen fest.

Wir haben bereits oben die bekannte Tatsache erwähnt, daß bei Erkrankungen des Gehirns häufig die sogen. Fettkörnchenkugeln gefunden werden; diese phagocytären einkernigen Zellen werden überhaupt bei Affektionen des Gehirns und Rückenmarks, die mit Zerfall der lipoidreichen Nervensubstanz einhergehen, z. B. besonders deutlich in frischen Krankheitsherden von multipler Sklerose[242]), häufig konstatiert. Aus demselben Grunde findet man auch bei der sekundären Degeneration peripherer Nerven starken Fettschwund[244]) und einkernige phagocytäre Zellen, die mit Trümmern des Nervenmarks beladen sind. Bei nerven- und geisteskranken Kriegsteilnehmern ist ebenfalls eine starke Lymphocytose, oft mit Mononucleose vergesellschaftet, gefunden worden, ebenso bei Hirnverletzten[243]), wobei von den Autoren ausdrücklich hervorgehoben wird, daß die Ernährung hierbei keine ursächliche Rolle gespielt haben könne, da Soldaten unter den gleichen Ernährungsverhältnissen, die aber nicht nervenkrank waren, diese Lymphocytenvermehrung nicht zeigten. Auf den Fettschwund der Nerven ist besonders aufmerksam gemacht worden[244]).

In dasselbe oder ein jedenfalls nahe verwandtes Gebiet sind die Beobachtungen einzureihen, die bezüglich des Lecithinstoffwechsels bei der Tabes und der progressiven Paralyse gemacht wurden[245]). Beide sind Nervenerkrankungen, die mit einem erhöhten Zerfall von Lecithin einhergehen; dieser erhöhte Lecithinzerfall im Gehirn bzw. Rückenmark, auch im Knochenmark, bewirkt eine wesentliche Erhöhung des Lecithinspiegels im Blutserum. Es ist nun wohl möglich, daß ein Teil der bei der Tabes und Paralyse beobachteten Lymphocytose außer durch das syphilitische lipoide Virus reaktiv auch durch die lipoiden Zerfallsprodukte des erkrankten Organismus selbst bedingt ist.

Wenn wir auf Grund der vielen oben erwähnten Befunde versuchen, unsere Deutung der Lymphocytose auf ein verwandtes Gebiet zu übertragen, das noch den Gegenstand einhergehender Untersuchungen bilden soll, so ergeben sich Zusammenhänge, die weite Ausblicke eröffnen auf Krankheitsbilder, die völlig im Dunkeln lagen; sie gestatten uns eine Einsicht in große Gruppen von Krankheitszuständen, die bisher gänzlich unerforscht waren, und jeder biologischen Erklärung unzugänglich schienen. Es ist nämlich auffallenderweise bei Neurotikern, bei Personen mit neurasthenischer Konstitution gleichfalls von verschiedenen Seiten eine deutliche Vermehrung der Lymphocyten[245]) festgestellt worden, die, nach den Krankheitsberichten zu urteilen, bei dem größten Teile der Fälle wenigstens, nicht auf Ernährungsstörungen zurückzuführen war. Ich möchte mich der Auffassung zuneigen, die ich allerdings heute mit zwingenden Beweisen noch nicht belegen kann, daß diese bei Leuten mit sogen. funktionellen Nervenerkrankungen feststellbare Vermehrung der Lymphocyten auf folgende Weise zustande kommt. Nach den Vorstellungen, die wir uns auch von den sogen. funktionellen Neurosen machen müssen, handelt es sich hier um Kranke, deren Nervensystem aus irgendeinem Grunde ein sehr reizbares und labiles ist, deren Fettstoffumsatz vermutlich nicht bloß ein vermehrter, sondern auch ein abnormer, deren Energieverbrauch, wie auch tatsächlich festgestellt wurde[246]), ein gesteigerter ist, und wo infolgedessen ein krankhaft erhöhter, wenn auch nur molekularer Zerfall der lipoidhaltigen Nervensubstanz stattfindet, der mit unseren gewöhnlichen Untersuchungsmethoden vielleicht gar nicht nachweisbar ist. Diese vermehrten Zerfallsprodukte werden in die Gewebe und in das Blut abgeladen, wo sie nunmehr von den lipolytischen Lymphocyten, die als ein feines biologisches Reagens auftreten, weggeschafft und abgebaut werden. Es braucht wohl nicht besonders betont zu werden, daß es nicht notwendig ist, daß das Fett in den lymphocytären Elementen als Tröpfchen morphologisch sichtbar und mikroskopisch immer nachweisbar ist, daß sogenannte Fettkörnchenzellen auftreten, sondern es kann das Fett in gelöstem oder kolloidalem Zustande sich im Protoplasma befinden. Chemisch kann Fett vielfach dort oft noch in größeren Mengen nachgewiesen werden, wo morphologisch nichts zu sehen ist.

An Tatsachenmaterial, das neben dem bereits angeführten mit unserer Auffassung in Analogie gebracht werden kann, sind die Befunde zu nennen, daß z. B. bei der Dementia praecox[247]), die auch als eine nur funktionelle Geisteskrankheit aufgefaßt wurde, erstens eine beträchtliche Vermehrung der Lymphocyten und großen Mononucleären gefunden wird, und daß ferner in diesen einkernigen Zellen eingeschlossene Abbauprodukte fettigen Charakters, höchstwahrscheinlich vom Zentralnervensystem herrührend, festgestellt werden. Wenn auch unser Erklärungsversuch noch keinen Anspruch auf exakte Begründung erheben kann, so ermöglicht er doch ein annehmbares Verständnis von Vor-

gängen, für die eine auch nur einigermaßen plausible Deutung bisher nicht gegeben werden konnte.

Auch im Schlaf soll eine Vermehrung der Lymphocyten gefunden werden, was möglicherweise ebenfalls mit gesteigerten Abräumarbeiten lipoider Substanzen im Zusammenhang steht.

Von vielen Autoren wird angegeben, daß es eine postinfektiöse und posttoxische Lymphocytose gibt, deren Sinn und Bedeutung bisher unverständlich und unerklärlich war. Die Annahme erscheint nicht gewagt, und ist imstande, auch diese Erscheinung biologisch verständlicher zu machen, daß die Lymphocytose neben vielleicht noch anderen Momenten hier auf zweierlei Ursachen zurückzuführen sei, die mit den vorhin besprochenen Beobachtungen im Zusammenhang stehen. Erstens ist bei länger dauernden konsumierenden Infektionskrankheiten die Nahrungsaufnahme von seiten des Kranken meist eine ganz ungenügende, und infolgedessen muß auch hier das eigene Körperfett angegriffen und z. T. verbraucht werden, was sich einerseits durch die fast stets eintretende Abmagerung derartiger Kranker äußert, und andererseits, ähnlich wie beim Zustandekommen der Kriegslymphocytose, auch hier zu einer Vermehrung der einkernigen weißen Blutkörperchen führen muß. Zweitens ist es ein bekannter pathologisch-anatomischer Befund, daß nach länger anhaltenden Infektions- und Intoxikationskrankheiten ein fettiger Zerfall von Gewebselementen in den infizierten Organen eintritt, und es ist sehr wohl, in Analogie mit den oben besprochenen Befunden, anzunehmen, daß zum Zwecke des Abräumens und weiteren Abbaus dieser fettigen Abfallprodukte des Körpers die lipolytischen Lymphocyten in Aktion versetzt werden. Auf diese Weise erscheint die sogen. postinfektiöse bzw. posttoxische Lymphocytose am natürlichsten erklärt, sie bildet dann einfach ein Analogon zu bekannten pathologisch-anatomischen Befunden, und die Deutung gewährt biologisch einen tieferen Einblick in das Geschehen der Heilung, der Wiederherstellung normaler Zustände nach Beseitigung der eigentlichen Infektion.

In diesem Zusammenhange betrachtet, ist es nicht unwahrscheinlich, daß das Auftreten von Lymphocyten und ihren Abkömmlingen im Granulationsgewebe nach der sogen. „Reinigung" infizierter Wunden, bei der die polymorphkernigen Leukocyten die Hauptrolle spielen, überhaupt bei jeder Wundheilung, ebenfalls zum Zwecke des Abräumens der durch die Verwundung oder die Infektion anatomisch feststellbaren fettig degenerierten Gewebstrümmer erfolgt.

Die pathologisch-anatomischen Befunde, daß die lipoiden roten Blutkörperchen bzw. deren Trümmer gerade in einkernigen weißen Zellen angetroffen, in den Lymphdrüsen und besonders in der Milz eingeschmolzen werden, entsprechen völlig den experimentell festgestellten Tatsachen und ihrer von uns gegebenen Deutung. Bei manchen Krankheiten mit gesteigerter Hämolyse kann daher Milzexstirpation angeblich heilsam wirken. Die, wenn auch durchaus nicht immer einheitlich zu deutenden Beziehungen zwischen Hämolyse und Lipolyse

äußern sich ferner darin, daß das Blutserum an gewissen Infektionen Leidender nicht bloß stärker hämolytisch, sondern auch stärker lipolytisch[268]) ist als das normale, und daß bestimmte entzündliche Exsudate sowohl hämolytisch als auch lipolytisch stärker wirken als Transsudate[269]).

Auf die die Hämolyse und Lipolyse vermittelnde Rolle der Lymphocyten deuten außer unseren experimentellen Feststellungen z. B. auch folgende Befunde hin. Es ist konstatiert worden, daß das Serum Basedowkranker, deren Blut bekanntlich sehr lymphocytenreich ist, auflösend wirkt auf das Blut Gesunder[270]); ebenso ist das Blutserum Malariakranker, das sehr viel einkernige Zellen enthält, agglutinierend und hämolytisch für die roten Blutkörperchen gesunder Menschen[271]). Das Blut von Syphiliskranken, das Lymphocytenvermehrung aufweist, hat ein vermehrtes Fettspaltungsvermögen und wirkt hämolytisch auf gesundes Blut; in der Cerebrospinalflüssigkeit von Paralytikern, die viel Lymphocyten enthält, ist ein erhöhtes Fettspaltungsvermögen und ein Hämolysin für Hammelblutkörperchen konstatiert worden[272]).

Bei vielen, mit Lymphocytenvermehrung einhergehenden Krankheiten wird ein gesteigerter Zerfall von roten Blutkörperchen beobachtet. Stark ausgesprochen ist dieses Verhalten bei der hämolytischen Anämie, dessen Blutbild auch Ähnlichkeit mit dem bei akuter lymphatischer Leukämie hat. Die Erythrocytenzahl pflegt hier mit dem Sinken der einkernigen weißen Blutkörperchen zu steigen. In die Reihe der Lysin- bzw. Autolysinbildung gehört auch die paroxysmale Hämoglobinurie. Höchstwahrscheinlich wirkt als ursächliches, die Krankheit auslösendes Moment ein spezifisches Virus, manchmal die Syphilis, aber es ist doch nicht ausgeschlossen, daß die Lymphocytenlipase auch hier bei der Lösung der durch das Krankheitsgift in ihrer Struktur labil gewordenen, in ihrer Resistenz geschwächten roten Blutkörperchen, insbesondere bei niedrigen Temperaturen, eine Rolle spielt, da wir ja wissen, daß die Lymphocyten ein Amboceptor ähnliches Zymogen absondern, das zusammen mit dem Komplement das voll wirksame Hämolysin bildet. Die Tatsache, daß bei dieser Erkrankung im Anfall ein Lymphocytensturz[180]) gefunden wird würde es jedenfalls erklärlich machen, daß die hierbei freigewordene Lipase auch die eigenen Erythrocytenhüllen zu lösen imstande sei; von verschiedenen Autoren ist ja bei der Hämoglobinurie ein Hämolysin nachgewiesen worden; auch die Rolle der Milz hierbei ist nunmehr verständlich geworden. Wir haben gesehen, daß die Lymphocyten, die lymphocytenreichen Exsudate und die Bildungsstätten der Lymphocyten, Milz und Lymphdrüsen, imstande sind, rote Blutkörperchen zu lösen. Aus diesem Grunde erklärt sich nicht bloß die Tatsache, daß die Erythrocyten nur von den einkernigen weißen Blutzellen aufgenommen, in der Milz und den Lymphdrüsen eingeschmolzen[266]) werden, sondern auch die auffallende Erscheinung, daß gerade bei solchen Erkrankungen, die mit einer bedeutenden Lymphocytose einhergehen, sich

sehr bald eine merkliche Anämie entwickelt, und daß bemerkenswerterweise Iso- und Autolysinbildung[287]) ebenfalls gerade bei denjenigen Krankheiten beobachtet wird, die mit einer Vermehrung der Lymphocyten einhergehen, bei Lues, Typhus abdominalis, perniziöser Anämie, Basedowscher Krankheit usw. Am markantesten tritt die Erscheinung der ausgesprochenen Anämie bei der lymphatischen Leukämie auf. Diese Patienten sehen sehr blaß aus, oft im Gegensatz zu den an myeloider Leukämie Erkrankten.

Durch besondere Untersuchungen wäre festzustellen, ob z. B. die gallertartigen Veränderungen an dem Fettmark der Knochen bei gewissen Krankheitszuständen außer durch das die Krankheit bedingende Gift noch durch andere, etwa lymphocytäre, lipolytische Einflüsse verursacht werden. Es ist jedenfalls auffallend, daß die genannten Umwandlungen des Fettmarks besonders bei solchen Erkrankungen beobachtet werden, die mit einer starken Vermehrung der Lymphocyten einhergehen, so bei vorgeschrittener Tuberkulose, bei perniziöser Anämie. bei manchen Formen der Syphilis, und besonders ausgesprochen bei lymphatischer Leukämie; hier schwindet das Fettmark und nimmt eine dem Lymphdrüsengewebe ähnliche Beschaffenheit an. In der Tat findet man auch bei der lymphatischen Leukämie in dem Fettmark der Röhrenknochen größere oder kleinere Lymphocytenhaufen eingelagert, die wahrscheinlich die Umwandlung des Fettes verursachen. Daß das Fett des Knochenmarks durch lymphocytenhaltiges Material gespalten wird, habe ich experimentell nachweisen können.

6. Verschiedene Entstehung und Bedeutung der Serumlipase.

Wenn wir durch unsere Untersuchungen zu dem Ergebnis kamen, daß gesetzmäßige Beziehungen und Zusammenhänge zwischen Lymphocytose und Fettspaltung bestehen, so ist immer nur diejenige Lymphocytose und Lipase gemeint, die als Reaktion auf ein lipoides Antigen zustande kommt. Man darf also nicht allgemein von einem Zusammenhang zwischen Lipase im Blut überhaupt und Lymphocytose reden. Denn es ist möglich, daß die Lipase im Blute noch andere Quellen hat als lymphocytäre, und daß auch bei solchen Krankheiten Lymphocytose beobachtet wird, über deren Bedeutung wir zur Zeit nichts wissen, weil wir die chemische Konstitution des Krankheitserregers nicht kennen, oder weil möglicherweise die Lymphocyten außer der lipolytischen noch andere Funktionen haben. Es ist aus diesem Grunde notwendig, auf die verschiedenartige Bewertung und Deutung des Fettspaltungsvermögens des Blutserums einerseits und der Blutlymphocytose andererseits etwas näher einzugehen, und ihre gegenseitigen Beziehungen klarzulegen, um Mißverständnissen oder Trugschlüssen vorzubeugen. Wir haben gesehen, daß die reaktive Vermehrung funktionstüchtiger Lymphocyten, die ihre Lipase nicht bloß in ihrem Zellkörper behalten, sondern in die Umgebung absondern, eine Erhöhung der lipolytischen Kraft des Serums gegenüber den betreffenden, als Antigen wirkenden Fettsubstanzen zur Folge hat.

Damit ist aber weder gesagt, daß der Befund einer Lipase im Blute durchaus das Vorhandensein vieler Lymphocyten zur Voraussetzung haben muß, noch daß die Lymphocyten jedes beliebige Fett ebenso stark spalten, wie dasjenige, auf das ihre Lipase spezifisch oder annähernd spezifisch eingestellt ist. Die Annahme wäre also grundsätzlich falsch, daß der Lipasegehalt des Blutserums etwa parallel gehen müsse mit dem Lymphocytengehalt des Blutes; warum das falsch wäre, wollen wir des näheren auseinandersetzen.

Wenn z. B. im Serum eines septisch Kranken, bei dem Streptokokken im Blute kreisen, eine Lipase gefunden wird[273]), und bei einem Luetiker das Fettspaltungsvermögen des Blutes erhöht ist, so bedeutet dieser an sich gleiche Befund doch etwas voneinander Grundverschiedenes. Im ersteren Falle wirken die hämolytischen Krankheitserreger gleichzeitig lipolytisch, und die erhöhte Lipolyse des Serums zeigt nur das Überschwemmtsein des Blutes mit fettspaltenden, hämolytischen Antigenen an, während im letzteren Falle die Lipolyse als eine durch das lymphatische Gewebe bedingte Reaktionserscheinung, eine Antikörperbildung gegenüber dem lipoidhaltigen Krankheitserreger aufzufassen ist. Der Nachweis der Lipase im Blute wird also in beiden Fällen möglich sein, diese hat aber beide Male einen ganz verschiedenen Ursprung und eine ganz verschiedene Bedeutung in klinischer Beziehung. Die Lipase bei der Lues ist durch die Lymphocytose usw. bedingt, und ist hier als Reaktionserscheinung des Körpers anzusehen, um die lipoiden Krankheitserreger abzubauen, während im anderen Falle die Lipase von den Krankheitserregern selbst herrührt und als Gift wirkt. Daher findet man trotz Lipase im Blut von Streptokokkenkranken keine Lymphocytose. Man darf also nicht den Schluß ziehen, daß die Serumlipase nicht von den Lymphocyten herrühren kann, weil sie auch z. B. bei Sepsis gefunden wird, die mit einer polynucleären Leukocytose einhergeht. In dem einen Falle ist eben das Antigen lipolytisch, und ruft natürlich keine reaktive Lymphocytose hervor, im anderen Falle ist es der durch das lymphatische Gewebe repräsentierte Antikörper, der lipolytisch wirkt, erzeugt durch ein lipoides Antigen. Dort ist die Lipase als Ursache der Erkrankung aufzufassen, hier als ein Heilbestreben. Es gibt eine große Reihe von Krankheitserregern tierischen, pflanzlichen und bakteriellen Ursprungs, die hämolytisch und gleichzeitig lipolytisch wirken[274]), die also selbst eine Lipase in ihrem Krankheitsstoff enthalten, ohne natürlich mit Lymphocytose einherzugehen. Diese Krankheitsgruppen müssen selbstverständlich bei der Deutung und Bewertung der Lipase im Blute, die abhängig ist von einer Lymphocytose, von vornherein ausscheiden.

Von wesentlicher Bedeutung für die Beurteilung dieser Frage ist ferner unsere Feststellung, daß die Lymphocytenlipase sich gegenüber dem jeweiligen lipoiden Antigen spezifisch, oder nahezu spezifisch einstellt, und daß die Stärke dieser spezifischen Lipase keineswegs gemessen werden darf an der Spaltung eines beliebigen andersartigen Fettes; einen wirklichen Gradmesser kann nur das homologe Lipoid abgeben.

Es kann daher unter Umständen das nur auf ein bestimmtes Lipoid eingestellte lipolytische Lymphocytenferment bei der Prüfung mit einer anderen, fremdartigen Fettsubstanz sich dem Nachweise vollständig entziehen, überhaupt nicht, oder nur ganz wenig vorhanden zu sein scheinen. Es konnte von mir nämlich schon früher festgestellt werden, daß nach intrapleuralen bzw. intraperitonealen Injektionen von Ölen in den fast ausschließlich lymphocytenhaltigen Exsudaten früher und stärker Lipase nachweisbar ist als im Serum, und daß nach mehrfacher Vorbehandlung sowohl das lymphocytenreiche Exsudat, wie auch die Bildungsstätten der Lymphocyten, die Lymphdrüsen und die Milz, manchmal, aber nicht immer, auch das Serum, an lipolytischem Vermögen zunehmen; aber ich habe ausdrücklich damals schon hervorgehoben, daß dieses lipolytische Vermögen sich stärker erweist gegenüber dem Fette, mit dem vorbehandelt war, als einem andersartigen, daß, wenn auch nicht eine absolut spezifische Einstellung der Lymphocytenlipase gegenüber dem homologen Fette stattgefunden hat, so doch andere Fette in meist nur viel geringerem Grade gespalten werden[275]). Das gleiche Grundgesetz der spezifischen Einstellung des lipolytischen Lymphocytenfermentes gegenüber dem jeweiligen Lipoid habe ich in noch viel ausgeprägterem und augenfälligerem Grade bei meinen Untersuchungen über Hämagglutination und Hämolyse bestätigen können. Die spezifische Einstellung der Lipase auf das lipoide Antigen entsteht bei der Hämagglutination und Hämolyse, in analoger Weise auch bei anderen Immunitätsprozessen dadurch, daß infolge der Vorbehandlung die Lymphocytenlipase allmählich daran gewöhnt wird, ein gerade gegen dieses Lipoid gerichtetes Ferment zu produzieren, eine Erscheinung, die auch bei anderen fermentsezernierenden Zellen beobachtet wird. Man kann, wie wir gesehen haben, nicht bloß innerhalb des Tierkörpers, sondern auch auf dem Objektträger beim Vermischen des lymphocytenreichen Bauchhöhlenexsudates des vorbehandelten Tieres mit den homologen roten Blutkörperchen die einzelnen Phasen der Hämagglutination und Hämolyse, das Verklumpen zu einer formlosen Masse, das Schmelzen und schließlich die vollständige Lösung der roten Blutkörperchen unter dem Einfluß der spezifisch lipolytischen Lymphocyten systematisch verfolgen. Dagegen werden andersartige rote Blutkörperchen, als die zur Vorbehandlung benutzten, von diesen selben Lymphocyten ganz oder fast ganz unbeeinflußt gelassen, sie liegen gleichmäßig vermischt nebeneinander. Es ist daher nicht wunderbar, muß aber für die vorliegende Betrachtung als wesentlich hervorgehoben werden, daß zwar das hämolytische und lipolytische Vermögen sowohl in den Exsudaten, als auch in den Bildungsstätten der Lymphocyten, in den Lymphdrüsen und in der Milz, ferner auch oft im Serum infolge mehrfacher Vorbehandlung zunimmt, daß aber, worauf ausdrücklich aufmerksam gemacht sei, bei der Messung des lipolytischen Vermögens gegenüber andersartigen Fetten erstens kein Parallelgehen von Hämolyse und Lipolyse festzustellen ist, und daß zweitens die Lipolyse gegenüber verschiedenartigen Fetten ganz verschieden stark ist. Wenn man auch weiß, daß Hämolyse

und Lipolyse ihrem Wesen nach sehr nahe verwandte chemische Prozesse sind, so kann, wie wir gesehen haben, deswegen ein Serum zwar stark hämolytisch gegenüber den homologen Erythrocyten sein, braucht aber andersartigen Lipoiden, als den der betr. Erythrocytenart gegenüber ebenso wenig lipolytisch zu sein, wie hämolytisch gegen fremdartige rote Blutkörperchen, weil eben die Lipase, der Ambozeptor, hier nur auf ein bestimmtes Lipoid eingestellt ist, und nur von diesem Lipoid auch völlig absorbiert wird, während sie andere Lipoide oder Fette gar nicht oder nur sehr wenig spaltet. Ebensowenig, wie man sagen darf, ein Serum, das speziell auf Hammelblutkörperchen eingestellt ist, ist nicht hämolytisch, weil es Rinderblutkörperchen nicht löst, darf man auch schließen, daß eine Lipase, die gegen ein bestimmtes Fett gerichtet ist, nicht vorhanden ist, weil es andersartige Fette nicht oder nicht ebenso kräftig spaltet. Wenn die Lymphocytenlipase z. B. gegen das Fett der Tuberkelbacillen, oder das Lipoid des Lueserregers oder gegen ein anderes Fett eingestellt ist, so ist diese Einstellung zwar nahezu spezifisch, aber in Analogie mit ähnlichen biologischen Vorgängen nicht absolut spezifisch; es können daher, in allerdings viel geringerem Grade, auch andere, chemisch verwandte Fette, wie wir früher schon gesehen haben, gespalten werden, aber, und das ist für uns wichtig, nicht alle Fettarten in gleichem Maße, und vor allem nicht parallelgehend mit derjenigen Lymphocytenlipase, die gegen ein bestimmtes, chemisch andersgeartetes Fett nahezu spezifisch gerichtet ist. Die Lymphocyten des tuberkulös infizierten Organismus können sehr wohl das Fett der Tuberkelbacillen spalten, auf das sie eingestellt sind, sie brauchen aber deswegen durchaus nicht parallel hiermit gehend ein anderes pathogenes Lipoid oder Tributyrin zu spalten. Gerade mit Hilfe dieser Erkenntnis erklären sich eine große Reihe sonst unverständlicher biologischer Tatsachen und Befunde auf das einfachste. So wird es uns z. B. einleuchtend, warum die Lymphocyten des Liquor cerebrospinalis der Paralytiker, die nachgewiesenermaßen eine Lipase enthalten. und in denen die Quelle der Reagine für die Wassermannsche Reaktion gefunden wurde, eine positive Wassermannsche Reaktion geben, während in den meisten Fällen von tuberkulöser Meningitis der ebenfalls lymphocytenreiche Liquor eine negative Reaktion ergibt, weil eben, wie früher schon erwähnt, im ersteren Falle die Lipase der Lymphocyten auf das Lipoid der Luesspirochäten eingestellt ist, während im letzteren die Lymphocyten ihr lipolytisches Ferment gegen das Fett der Tuberkelbacillen gerichtet haben.

Hinzu kommen noch eine Reihe weiterer Möglichkeiten, daß einerseits trotz Lymphocytose im Blute manchmal eine Lipase nicht nachweisbar zu sein braucht, und andererseits unter Umständen eine geringere Lymphocytenmenge einen stärkeren Lipasegehalt haben kann. Wenn z. B. die Lymphocytenlipase z. Zt. der Untersuchung bereits an das betreffende Lipoid gebunden und von ihm absorbiert ist, so entzieht sie sich zwar dem Nachweis, ist aber in Wirklichkeit doch vorhanden gewesen. Weiterhin braucht unter gewissen Umständen, und das

entspricht analogen Verhältnissen bei den polymorphkernigen Leukocyten, die Lipase der Lymphocyten, die im Plasma suspendiert sind, in diesem, bzw. im Serum nicht nachzuweisen sein, weil sie noch im Lymphocytenleibe enthalten ist, sich in die umgebende Flüssigkeit noch nicht ergossen hat, bzw. erst bei dem Zellzerfall frei und nachweisbar wird.

Es ist ferner sehr wohl möglich, daß, abgesehen von den bisher angeführten Gründen, auch dann Lymphocytose des Blutes und Lipasegehalt des Serums nicht miteinander parallel gehen, wenn die Lymphocyten nicht funktionstüchtig sind, nicht über ein wirksames lipatisches Ferment verfügen.

Bei meinen Untersuchungen über den fermentativen Abbau der Tuberkelbacillen im Organismus habe ich als einen sehr wesentlichen Unterschied zwischen tuberkulosewiderstandsfähigen und -empfänglichen Tieren den objektiven Befund festgestellt, daß im ersteren Falle die Lymphocyten schnell und in großer Anzahl auf die Einverleibung der Tuberkelbacillen reagieren, sie energisch in ihrem Zelleibe, späterhin auch außerhalb desselben abbauen, also über ein kräftiges lipolytisches Ferment verfügen, während im letzteren Falle die Lymphocytenreaktion nur eine sehr viel trägere, und ihre fermentative Wirkung nur eine viel geringergradige ist. Mit diesen Befunden stimmt auch die bekannte Tatsache überein, daß widerstandslose, kachektische Personen nur ein sehr geringes Fettspaltungsvermögen des Blutes besitzen.

Daß aber, abgesehen von den Bildungsorten der Lymphocyten, diese selbst die Produktionsstellen der Blutlipase sind, geht außer unseren experimentellen Befunden auch daraus hervor, daß Michaelis und Rona[276]) gefunden haben, daß bei den meisten Tierarten die fettspaltende „Wirksamkeit des Blutes die des Serums um das Mehrfache übertrifft“. Diese Tatsache spricht deutlich dafür, daß die Quelle der Lipase außerhalb des Serums, aber innerhalb des Blutes ist, und hier habe ich in den Lymphocyten das lipolytische Ferment nachgewiesen, das sich sekundär in das Serum ergießt und dieses zum Träger der Lipase macht. In den anderen Elementen des Blutes, die noch in Frage kommen könnten, ist eine Lipase nicht vorhanden bzw. nicht gefunden.

7. Diagnostische Bedeutung der Lymphocytose.

Wir haben an verschiedenen Stellen unserer Ausführungen Veranlassung gehabt, auf die diagnostische Bedeutung der Lymphocytose hinzuweisen, und möchten hier allgemein und an einzelnen Beispielen etwas näher auf diese eingehen.

Wenn wir uns vor Augen halten, daß die Lymphocytose eine gesetzmäßige Abwehrreaktion des Organismus gegen schädigende Stoffe fettartigen Charakters überhaupt darstellt, seien diese belebter oder unbelebter Natur, von außen her in den Körper ge-

langt, oder durch Zerfallsprodukte des eigenen Körpers entstanden, und daß diese Lymphocytose sowohl eine rein lokale, in den verschiedensten Geweben und Organen sich entwickelnde, als auch der Ausdruck einer allgemeinen Reaktion des gesamten lymphatischen Apparates ist, die sich durch eine Vermehrung der lymphocytären Elemente im Blute kundgibt, so werden wir zu der Auffassung gelangen müssen, die durch die klinische Erfahrung auch bestätigt wird, daß die Lymphocytose an sich diagnostisch weder spezifisch, noch auch nur charakteristisch und typisch ist ausschließlich für eine einzelne, bestimmte Krankheit, sondern nur bezeichnend, pathognomonisch für eine große Krankheitsgruppe, deren gemeinsames Merkmal, soweit unsere biologischen Kenntnisse bisher reichen, es ist, daß ihre Erreger lipoidartiger Natur sind. Diese können, wie gesagt, als lipoide oder fetthaltige Infektionserreger verschiedenartigster Konstitution von außen her in den Körper hineingelangt sein, die dann durch die lipolytischen Lymphocyten geschädigt, abgebaut werden, die Ursache ihres Auftretens kann aber auch in fettartigen Zerfallsstoffen, in körperfremd gewordenen und als Reize wirkenden Degenerationsprodukten des eigenen Organismus liegen, die ebenfalls durch die Lymphocyten aufgenommen, fortgeschafft und weiter gespalten werden. Hinzu kommt die Möglichkeit, daß die Lymphocyten außer der lipolytischen noch andere, bisher unbekannte Funktionen haben könnten. Differentialdiagnostisch bedeutungsvoll kann dagegen die Lymphocytose gemeinsam mit anderen Symptomen sein, und kann vor allem die Erkennung und Unterscheidung der spezifisch eingestellten Lymphocyten werden, worauf wir weiter unten etwas näher eingehen werden. Die Liquorlymphocyten z. B. geben, worauf wir bereits mehrfach hingewiesen haben, bei der Paralyse eine positive Wassermannsche Reaktion, weil sie auf das luetische Lipoid eingestellt sind, bei tuberkulöser Meningitis aber nicht, weil sie hier gegen das Fett der Tuberkelbacillen gerichtet sind. Die spezifische Wirksamkeit der Lymphocyten gegen bestimmte lipoide Antigene besteht aber nicht von vornherein, sondern bildet sich erst im Organismus im Laufe der Infektion und der reaktiven Einstellung der Lymphocytenlipase heraus. Dieses allgemeine Gesetz konnten wir besonders aus dem Verhalten der Lymphocyten den lipoiden roten Blutkörperchen und den Tuberkelbacillen gegenüber erschließen. Die Lymphocyten haben ursprünglich infolge ihres lipolytischen Vermögens nur die Fähigkeit, fettartige Substanzen überhaupt zu verdauen, die spezielle Wirksamkeit bestimmten Lipoiden gegenüber gewinnen sie erst infolge allmählicher Gewöhnung, infolge spezifischer Einstellung ihrer ambozeptorartigen Lipase auf das betr. Lipoid.

Wenn auch die Lymphocytose allein keineswegs als ein sicheres diagnostisches Merkmal für eine einzelne, spezielle Krankheit in Anspruch genommen werden kann, sondern wenn sie im reaktionsfähigen Organismus mehr oder minder überall da auftritt, wo es sich um exogene oder endogene fettartige Substanzen handelt, die abgebaut

werden sollen, so ist trotzdem die Erkenntnis dieser Tatsache diagnostisch insofern schon von großer Bedeutung, als das Vorhandensein einer erheblichen lokalen oder allgemeinen Lymphocytose dafür spricht, daß hier eine der physiologischen oder pathologischen Zustände in Betracht kommen, die, allgemein gesagt, durch fettartige Antigene hervorgerufen sind, und daß von vornherein eine große Gruppe von Krankheitszuständen ausscheidet, wo es sich um eine Resorption rein eiweißhaltiger Produkte, oder um eine Infektion mit Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken usw. handelt, Infektionserreger, die mit Sicherheit eine polymorphkernige Leukocytose erzeugen. Eine absolute oder auch nur relative Vermehrung der Lymphocyten gegenüber den Leukocyten schließt das Vorhandensein eines heißen Abscesses, eine Infektion mit den gewöhnlichen Eitererregern aus. Dagegen haben wir gesehen, daß die Infektionskrankheiten, deren Erreger lipoidartig sind, insbesondere z. B. die Tuberkulose, die Lues und viele andere, mit einer Vermehrung der Lymphocyten einhergehen.

Das Vorhandensein einer reinen Lymphocytenvermehrung z. B. bei der Tuberkulose ist auch noch insofern diagnostisch zu verwerten, als es für eine unkomplizierte Form spricht, bei welcher der Abwehrapparat gegenüber den Fettsubstanzen des Tuberkelbacillus gut funktioniert. Wenn dagegen bei der Tuberkulose, besonders im Anfang, eine polymorphkernige Leukocytose vorhanden ist, so kann das als ein Zeichen dafür gelten, daß eine Mischinfektion mit anderen Krankheitserregern vorliegt, die den ursprünglich nur durch den Tuberkelbacillus hervorgerufenen Krankheitsprozeß kompliziert.

Interessant, wenn auch noch nicht geklärt, sind die Beziehungen zwischen Lymphocytose und Lipolyse beim Typhus abdominalis. Es ist bekannt, daß in einem bestimmten Stadium des Unterleibstyphus eine ausgesprochene Lymphocytenvermehrung vorhanden[255]) ist, und daß das Fettspaltungsvermögen um diese Zeit erhöht gefunden wird[256]). Diese Tatsachen im Zusammenhange mit der Beobachtung, daß Typhusbacillen sich zum Teil in Lecithin auflösen[257]), daß Chloroform die experimentelle Typhusinfektion beseitigt[258]) und daß pepsinverdaute, also ihres Eiweißgehaltes beraubte Typhusbacillen noch eine immunisierende Wirkung besitzen und ebenfalls polynucleäre Leukopenie hervorrufen[259]), ferner der Befund, daß zwei Giftstoffe aus den Bacillenleibern[260]) isoliert werden konnten, Hülle und Kern[261]), daß beim Typhus gerade die Milz und die Lymphdrüsen[262]), also die Ursprungsstätten der Lymphocyten, nicht das Knochenmark, die Quelle der polynucleären Leukocyten, die Antistoffbildner sind, lassen die Vermutung entstehen, daß die Typhusbacillen vielleicht auch einen lipoiden antigenen Bestandteil enthalten. Wenn wir ferner in Betracht ziehen, daß nach Typhusschutzimpfung eine ausgesprochene Lymphocytose zustandekommt, und daß die klinische Erfahrung lehrt, daß beim Typhus einerseits eine starke Lymphocytenvermehrung als ein prognostisch günstiges Zeichen gelten kann, daß die lipolytische Kraft des Serums bei der

Genesung ansteigt, während umgekehrt ein plötzliches Sinken der Lymphocytenzahl eine ungünstige Vorbedeutung hat, die Lipaseabnahme im Serum eine ungünstige Prognose stellen läßt[263]), so drängen sich auch hier unwillkürlich die Beziehungen zwischen Lymphocytose, reaktiver Fettspaltung und fettartigem Antigen auf.

Daß eine Lymphocytenvermehrung bei bestehender Leukopenie in zweifelhaften Fällen für die Diagnose des Unterleibstyphus[356]) mit großer Wahrscheinlichkeit verwertet werden kann, ist bekannt. Auch für die Differentialdiagnose zwischen Masern und Röteln ist die Feststellung des lymphocytären Blutbildes von Wichtigkeit, da bei Röteln die Lymphocyten vermehrt[199]), bei Masern vermindert sind. Sympathicotonische und vagotonische Zustände sind gleichfalls durch das lymphocytäre Blutbild[146]) voneinander zu unterscheiden. Bei zweifelhaften Hustenanfällen spricht eine vorhandene Lymphocytose, die andere Erkrankungen ausschließen läßt, für das Bestehen eines Keuchhustens[207]). Bei Polioencephalitis findet man Lymphocytose[219]) im Gegensatz zur Polyneuritis. Daß eine sehr bedeutende Vermehrung der Lymphocyten im Blute, zusammen mit anderen Symptomen, für die Diagnose der lymphatischen Leukämie[172]) und ihre Unterscheidung von ähnlichen Erkrankungen von ausschlaggebender Bedeutung ist, und daß aus der morphologischen Gestalt der Lymphocyten Rückschlüsse auf die verschiedenartigen Formen dieser Erkrankung gezogen werden können, braucht hier nur nochmals angedeutet zu werden. Auch für die Erkennung der Basedowschen Krankheit[189]) und ihrer verschiedenen Abarten, sowie für ihre Unterscheidung von dem einfachen Kropf ist das Blutbild von großer Wichtigkeit, und auf die diagnostische und prognostische Bedeutung des Fortbestehens oder Verschwindens der Lymphocytose nach erfolgter Operation soll hier wiederholt hingewiesen werden.

Unter Umständen kann das lymphocytäre Blutzellbild auch für die Diagnose der larvierten Malaria[195]) von großer Bedeutung sein; man kann bei anscheinendem Fehlen von Malariaplasmodien im Blute oft aus dem Vorhandensein von Lymphocyten, Übergangsformen, und besonders von großen Einkernigen erfahrungsgemäß, und mit unserer Anschauung übereinstimmend, den Schluß ziehen, daß in einem solchen Falle eine völlige Heilung noch nicht eingetreten sei, sondern daß die Krankheit noch latent fortbestehe. Die biologische Erklärung dieser Erscheinung ist darin zu suchen, daß die lymphocytären Zellen in ihren verschiedenen Entwicklungsformen und -stadien Reaktionserscheinungen gegen die Krankheit darstellen, die nur so lange im Körper fortbestehen, als der Krankheitsstoff vorhanden und wirksam ist, mit seiner Entfernung bzw. Zerstörung aber auch verschwinden und einem normalen Blutbilde Platz machen. Solange also noch stärkere Reaktionszeichen im Körper zu finden sind, und als solche sind die genannten Zellelemente aufzufassen, darf man berechtigterweise schließen, daß die Krankheitsursache den Körper noch nicht verlassen hat.

Wenn man die Lymphocytose als eine Reaktionserscheinung, als eine Abwehrmaßregel des Organismus gegen chemische Reize lipoiden Charakters ansieht, und die Abbau- und Entgiftungsfähigkeit im wesentlichen auf der fettspaltenden Funktion der Lymphocyten beruht, so werden manche klinischen Beobachtungen auch bei der perniziösen Anämie[171]), bei dieser noch ziemlich dunklen Krankheit, vom biologischen Standpunkte aus verständlicher. Der Befund, der zwar noch nicht allgemein anerkannt ist, aber doch in der Pathologie dieser Krankheit eine große Rolle zu spielen scheint, daß nämlich aus der Schleimhaut des Magendarmkanals dieser Kranken eine lipoidartige toxische Substanz gewonnen werden kann[264]), die Lymphocytose erzeugt, hämolytisch wirkt und das Bild der perniziösen Anämie hervorruft, läßt vermuten, daß die anatomisch festgestellte lymphocytäre Infiltration der Magenschleimhaut als Reaktion gegen das toxische Lipoid zustandekommt. Außer den aus Lymphocyten bestehenden Infiltrationen der Magendarmschleimhaut findet man hier auch deutlich lipoidhaltige Zellen. Die neben der Lymphocytenvermehrung konstatierte Anämie, ein im übrigen auch mit anderen Anämien häufig einhergehender Befund, sowie die Poikilocytose erklärt sich vielleicht außer der hämolytischen Wirkung des Krankheitsgiftes selbst, das wahrscheinlich die Hauptrolle hierbei spielt, auch aus der das Erythrocytenlipoid lösenden Fähigkeit der Lymphocyten, von der wir ausführlich gesprochen haben. Inwieweit außerdem die fettige Degeneration verschiedener Organe, die bei der perniziösen Anämie beobachtet wird, sekundär eine reaktive Lymphocytose hervorruft, bleibe unberücksichtigt.

In diesen Beziehungen etwas ähnliche Verhältnisse, wenn auch verschieden durch die Art des Krankheitserregers und die Reaktion des Körpers, dürften bei der lymphatischen Leukämie vorliegen. Auch hier dürfte es sich möglicherweise um einen lipoidhaltigen Krankheitsstoff handeln, der sekundär eine starke, wenn auch unzureichende Reaktion der lymphocytenbereitenden Organe hervorruft. Fränkel und Much[265]) glauben bei dieser Erkrankung einen Erreger gefunden zu haben, der sich färberisch ähnlich wie der Tuberkelbacillus verhält, also säurefest, d. h. fetthaltig ist. Vermutlich verursacht schon das Krankheitsgift an sich die anatomisch-klinischen Erscheinungen auch der hochgradigen Anämie dieser Kranken, allein es ist nicht ausgeschlossen, daß auch die reaktive Lymphocytose ihrerseits imstande ist, die durch die Krankheitserreger schon labil, weniger resistent gewordenen roten Blutkörperchen infolge ihrer lipolytischen Fähigkeit mit zu zerstören.

Von wesentlicher diagnostischer Bedeutung ist die Vermehrung der verschiedenen Arten von weißen Blutkörperchen auch in entzündlichen Exsudaten, und in der Cerebrospinalflüssigkeit, einerseits bei eitrigen Prozessen, und andererseits bei tuberkulösen und syphilitischen Erkrankungen des Zentralnervensystems. Bei ersteren wird regelmäßig eine polymorphkernige Leukocytenvermehrung gefunden, während, unseren Anschauungen entsprechend, bei den beiden letzteren gesetzmäßig eine Vermehrung der Lymphocyten konstatiert wird.

Diese Lymphocytenvermehrung an sich bildet aber bisher noch kein differentialdiagnostisches Merkmal zwischen Lues und Tuberkulose, sondern hier müssen zur Sicherung der Diagnose noch andere Faktoren herangezogen werden, so der Nachweis von Tuberkelbacillen oder Spirochäten, der allerdings schwer gelingt, der Tierversuch usw., vor allem aber entscheidet die Wassermannsche Reaktion, die bei der progressiven Paralyse positiv, bei der tuberkulösen Meningitis fast stets negativ ist, weil eben das Lymphocytenferment jedesmal auf das entsprechende lipoide Antigen spezifisch eingestellt ist. Gerade hier ist auf Grund unserer neuerworbenen Kenntnisse die Möglichkeit in nicht weite Fernen gerückt, daß es gelingen könnte, durch verfeinerte und besondere Untersuchungsmethoden die Lymphocyten selbst, bzw. ihre chemischen Produkte, teilweise auch ihre morphologische Gestalt als diagnostisch sehr wertvolles Material für die Unterscheidung von Tuberkulose und Lues zu benutzen. Die Wege, die dahin führen, sind in ihren wesentlichsten Punkten aus den obigen Darlegungen ersichtlich; bei verschiedenen pathologischen Prozessen ist es auch bereits gelungen, spezifische biologische Unterschiede chemischer und zum Teil auch morphologischer Art an den Lymphocyten festzustellen, die für die spezifische Diagnostik zu verwerten wären. Ich habe bereits oben erwähnt, daß die Lymphocyten, die nach mehrfacher intraperitonealer Vorbehandlung mit roten Hammelblutkörperchen aus den Bauchhöhlenexsudaten von weißen Mäusen gewonnen werden, eine ausgesprochene Agglutination bzw. Hämolyse von Hammelerythrocyten bewirken, dagegen andere rote Blutkörperchen unbeeinflußt lassen, weil eben die Lymphocyten sich darauf eingestellt haben, eine bestimmte, nur gegen dieses Lipoid gerichtete Lipase zu produzieren und in die Umgebung abzusondern. Bei einer mit Hammelblutkörperchen vorbehandelten Maus können also die Exsudatlymphocyten als Reagens, als Ambozeptor auf Hammelblutkörperchen benutzt werden, und nebenbei kann man noch aus der morphologischen Gestalt des Kernes der lymphocytären Elemente Rückschlüsse ziehen auf das Funktionsstadium. in dem sich die Zellen gerade befinden. Ähnliche Verhältnisse liegen vor bei den lymphocytenreichen Exsudaten von tuberkuloseresistenten Tieren, die mit Tuberkelbacillen mehrfach vorbehandelt sind, die sich auf das Fett der Tuberkelbacillen eingestellt haben, und letztere auch außerhalb des Körpers ihrer Fetthülle entkleiden. Mit Olivenöl, Cerolin oder Bienenwachs intraperitoneal vorbehandelte Tiere haben auch ein lymphocytenreiches Bauchhöhlenexsudat, diese Lymphocyten schmelzen bzw. spalten wieder das zur Vorbehandlung benutzte Fett, aber kaum oder gar nicht das Tuberkelbacillenfett.

Da von Wassermann und Lange[290]) feststellen konnten, was ich vorher auf Grund anderer experimenteller Untersuchungen und biologischen Schlußfolgerungen ausgesprochen habe, daß die Quelle der Reaktionskörper für die Wassermannsche Reaktion in den Lymphocyten zu suchen ist, und ich weiter nachweisen konnte, daß bei Infektionen mit Tuberkelbacillen die chemotaktisch angelockten und

reaktiv sich ansammelnden Lymphocyten sich hier speziell gegen die Fettsubstanzen der Tuberkelbacillen einstellen, daß es, wie gesagt, mit lymphocytenhaltigem Material, mit den Exsudaten der Brust- und Bauchhöhle und dem Lymphdrüsenpreßsaft von mit Tuberkelbacillen vorbehandelten Tieren gelingt, auch außerhalb des Tierkörpers die Fetthülle der Tuberkelbacillen abzubauen, während andere fettartige Substanzen nicht, oder nicht in gleicher Stärke geschmolzen werden, so muß es möglich sein, die Einstellung der Lymphocyten einerseits gegen das syphilitische und andererseits gegen das tuberkulöse Virus als Reagens auf diese Krankheiten zu benutzen. Die Lymphocyten bei der Paralyse müssen aus den oben bereits angeführten Gründen eine andere Lipase, einen anderen spezifisch lipatischen Ambozeptor enthalten, als die bei der tuberkulösen Meningitis. Auch morphologisch unterscheiden sich die lymphocytären Reaktionszellen im tuberkulösen Granulom in gewisser Hinsicht von denen im syphilitischen Granulom insofern, als sie im ersteren Falle einen rein lymphocytären Charakter im üblichen Sinne haben, während sie im letzteren Falle mehr als Plasmazellen erscheinen. Es liegt hier also die Wahrscheinlichkeit vor, unter bestimmten Bedingungen, die uns beschäftigen, zu einer Untersuchungsmethode zu gelangen, die es gestattet, eine biologische Unterscheidung der Lymphocyten und ihrer Sekrete bei verschiedenen Krankheitszuständen herbeizuführen, und diese für spezielle Krankheiten diagnostisch zu verwerten.

8. Prognostische Bedeutung der Lymphocytose.

Die prognostische Bedeutung der Lymphocytose ist neben der diagnostischen in vielen Fällen, wenn auch klinisch nicht entscheidend, so doch nicht zu unterschätzen. Aus unserer Anschauung, daß die Lymphocytose eine gesetzmäßig eintretende, heilsame Reaktion des Organismus gegen Krankheitserreger lipoiden Charakters darstellt, ergibt sich eigentlich schon von selbst, daß ihr innerhalb gewisser Grenzen ein prognostischer Wert beigemessen werden darf; denn wir dürfen im allgemeinen schließen, daß der funktionstüchtige, über wirksame Abwehrapparate, also eine starke Lymphocytose verfügende Körper die Krankheit leichter überstehen kann. Allerdings muß zur Zeit bei der diagnostischen und prognostischen Beurteilung des Wertes der Lymphocytose noch die Kriegslymphocytose in Anrechnung gebracht werden.

Mit dieser unserer prinzipiellen Auffassung stimmen auch, soweit es sich bisher übersehen läßt, die klinischen Erfahrungen überein.

Infolge der Erkenntnis der Lipolyse z. B. der Tuberkelbacillen durch die Lymphocyten hat man in der Tat allen Grund, die bei der Tuberkulose beobachtete Lymphocytose, die Umwallung des Tuberkels mit Lymphocyten, das Auftreten dieser Zellelemente in tuberkulösen Exsudaten und im Sputum als ein natürliches Abwehrbestreben des Körpers anzusehen. Durch unsere Untersuchungen

erhält z. B. auch die Orthsche Lehre, daß in der tuberkulös entzündeten Lunge die Tuberkelbacillen nicht Leukocyten, sondern „einkernige größere Zellen, Lymphocyten, anlocken“[277]), ihre biologische Begründung und Erklärung, und die Deutung dieser charakteristischen Exsudatzellen als wirkliche Lymphocyten ist noch durch den Befund einer Lipase in tuberkulösen Exsudaten und im tuberkulösen Eiter gestützt. Wir können also mit Sicherheit sagen, daß die reaktive Einschließung und Umgrenzung des Tuberkels mit Lymphocyten das Resultat der chemotaktischen Reizwirkung zwischen dem fetthaltigen Tuberkuloseerreger und den fettspaltenden Lymphocyten ist, und gleichzeitig eine heilsame, wenn auch oft unzureichende Reaktion des Organismus darstellt. Mit dieser Auffassung stimmen auch die Befunde überein, daß die Tuberkelbacillen in lymphocytenhaltigem Material, in Lymphdrüsen, im lymphatischen Gewebe überhaupt und in der Milz, also in Medien, die ein starkes lipolytisches Vermögen besitzen[23])[24])[u. 26]), ihre Virulenz fast ganz verlieren, daß in lymphocytenreichen tuberkulösen Exsudaten[40]) und in tuberkulösen Drüsen Gegenstoffe, Lipasen nachgewiesen werden konnten, und daß das Serum Tuberkulöser Ätherextrakte der Tuberkelbacillen präcipitiert[41]), daß ferner der Liquor bei tuberkulöser Meningitis, der viel Lymphocyten enthält, Tuberkelbacillen agglutiniert[278]). Wir begreifen jetzt auch die auffallende Erscheinung, daß in tuberkulösen Drüsen, bei Lupus und in kalten Abscessen, besonders in Tuberkeln mit großem Lymphocytenreichtum, sowie in lymphocytenreichen Exsudaten nach Ziehl sehr wenig oder gar keine Tuberkelbacillen nachweisbar waren, bis es Much gelang, die nach Gram färbbare sogenannte granuläre Form aufzufinden. Die Tuberkelbacillen, die in lymphocytenhaltigem Material unter der fettlösenden Einwirkung der spezifisch eingestellten einkernigen Zellen längere Zeit gestanden haben, sind eben infolge des Abschmelzens der Fetthülle mit einer lediglich bestimmte Fettsubstanzen färbenden Methode nicht mehr darstellbar[24]). Aus den verschiedenen Abbauformen der Tuberkelbacillen läßt sich auf das Vorhandensein und die Wirksamkeit der entsprechenden chemischen Abwehrmittel des Körpers schließen. Z. B. müssen beim Auffinden der Muchschen Formen Fettantikörper auf die Tuberkelbacillen eingewirkt haben. Die Muchschen Formen werden naturgemäß einerseits gerade dort besonders häufig gefunden, wo die Bacillen sich in einer lipolytischen Umgebung befinden, und sind andererseits von günstiger prognostischer Bedeutung[285]), weil sie darauf hinweisen, daß bakteriolytische Kräfte im Organismus wirksam sind. Schon Behring[286]) fand, daß in der Milz die Tuberkelbacillen in die gramfärbbare Form übergeführt werden. In diesem Zusammenhang möchte ich ferner darauf hinweisen, daß die Zuführung reichlicher Fettnahrung, der Lebertran[136]), das Jod[103]), die Stauung[141]), die Höhenluft[137]), die Sonnenstrahlung[138]), das Finsenlicht[140]), auch der Pneumothorax[287]), die neben anderen heilsamen Wirkungen eine ausgesprochene Lymphocytose erzeugen, erfahrungsgemäß einen günstigen Einfluß auf die Tuberkulose ausüben. Die heilende Ein-

wirkung der kombinierten Behandlung der Gelenktuberkulose mit Bierscher Stauung und innerlicher Joddarreichung, womöglich noch vereint mit Sonnenbestrahlung, ist von diesem Gesichtspunkte aus auch theoretisch sehr interessant und verständlich. Es ist experimentell erwiesen, daß Jod Lymphocytose erzeugt, sich in den lymphocytären Elementen speichert, und es ist daher wahrscheinlich, daß das Jod bei seiner biologischen Wirkung zum mindesten nicht allein als solches chemisch in Betracht kommt, sondern daß mittelbar auch die lymphocytäre Funktion eine Rolle spielt. Gerade dort, wo die Jodwirkung sich am ausgeprägtesten äußert, bei der Lues und der Tuberkulose, ist die Wirksamkeit der Lymphocyten von hervorragender Bedeutung. Die bei der Tuberkulose beobachtete Lymphocytose bedeutet eben ein natürliches Heilbestreben des Organismus.

Die Krankheitsfälle mit ausgesprochener Lymphocytose[279]), starkem Fettspaltungsvermögen des Serums und mit teilweise abgebauten, geschädigten Tuberkelbacillen, die sich nur nach Much färben, oder sich in den späteren Abbaustadien dem sicheren Nachweis überhaupt entziehen, gestatten daher nach klinischen Erfahrungen, ebenso wie nach Kraus auch die Lymphatiker, in nunmehr verständlicher Weise eine günstige Prognose, während eine verringerte lipolytische Kraft des Serums, wie sie z. B. auch in der Schwangerschaft[280]) beobachtet wird, ein Fortschreiten des tuberkulösen Prozesses begünstigt. Bei leichten, gutartig verlaufenden Spitzenaffektionen ist der Lipasegehalt des Serums und die Lymphocytenzahl auffallend hoch[281]), dagegen bei den schweren Formen der Phthise hochgradig herabgesetzt[282]). In Fällen von Miliartuberkulose, in jungen miliaren Knötchen, an welchen Organen es auch sei, sind nur wenig Lymphocyten feststellbar[283]), daher sind gewöhnlich viel vollentwickelte, ungeschädigte Tuberkelbacillen nachzuweisen, und die Prognose, der Krankheitsverlauf ist viel ungünstiger als bei den chronischen Tuberkulosen mit einem dichten Lymphocytenwall[284]), allgemeiner Lymphocytose und daher nur wenigen, zum Teil abgebauten Tuberkelbacillen.

Wir haben ferner gesehen, daß diejenigen Heilmethoden, die erfahrungsgemäß auf den Krankheitsverlauf der Tuberkulose günstig einwirken, eine Lymphocyteninfiltration in der Umgebung der Krankheitsherde und eine ausgesprochene allgemeine Lymphocytose hervorrufen, und, zu einem Teil wenigstens, auf diesem Umwege der Steigerung der natürlichen Abwehrmittel heilsam wirken. Diese therapeutisch günstige Wirkung der Lymphocytose steht mit den klinischen Erfahrungen völlig im Einklang, da eins der ersten Zeichen der eintretenden Besserung im Verlaufe einer tuberkulösen Erkrankung eine Vermehrung der Lymphocytenzahl ist. Auf der anderen Seite kann es nach den Beobachtungen der Klinik als ein sehr ungünstiges Zeichen gedeutet werden, wenn bei einer vorher mit Lymphocytose einhergehenden tuberkulösen Erkrankung plötzlich ein starkes Sinken der Lymphocytenzahl eintritt.

Die während des Krieges eingetretene erschreckende Zunahme der

Tuberkuloseerkrankungen erklärt sich neben vielen anderen schädigenden Faktoren zu einem Teile dadurch, daß die Widerstandskraft des Körpers infolge der schweren Unterernährung, besonders infolge des fast gänzlichen Mangels an Fett und der fehlenden reaktiven Lymphocytose hochgradig gesunken ist. Wir wissen, daß die Zuführung reichlicher Fettnahrung ein erhöhtes Fettspaltungsvermögen[289]) und eine starke Lymphocytose des Blutes erzeugt, die, wenn auch auf Umwegen, ein Abwehrmittel gegen den Tuberkelbacillus darstellt. Es ist eine mehrfach experimentell festgestellte Tatsache, daß von den mit Tuberkulose infizierten Tieren, die zu einem Teil unter Kohlehydrat —, zum anderen Teile unter Fettmast standen, bei den letzteren der Krankheitsverlauf ein viel milderer, die Antikörperbildung eine viel stärkere war, als bei den ersteren[288]). Wenn auf der einen Seite ein starker Lipoidgehalt des Blutes die Widerstandskraft des Körpers, wie ich glaube, auf dem Umweg der reaktiven Lymphocytose steigert, so ist es verständlich, daß der bei den Unterernährten festgestellte, stark verminderte Gehalt des Blutes an Cholesterin und Lecithin, abgesehen von der allgemeinen Schwächung des Organismus, die Bildung der Abwehrstoffe beeinträchtigt, eben wegen des Mangels der reaktiven Lymphocytose.

Ähnliche Verhältnisse liegen bei der Syphilis vor, und die gleichen prinzipiellen Erwägungen sind daher auch auf diese Krankheit zu übertragen, mit der Maßgabe, daß in den lokalen Krankheitsherden bei den verschiedenen syphilitischen Produkten die Plasmazellen, Abkömmlinge der Lymphocyten, meist über diese die Oberhand gewinnen, eine Folge der Wechselbeziehungen zwischen der spezifischen lipoiden Eigenart des syphilitischen Krankheitserregers und der dadurch bedingten veränderten Lymphocytenreaktion.

Auch bei syphilitischen Erkrankungen ist die erhöhte Lymphocytose und das gesteigerte Fettspaltungsvermögen des Blutserums als ein Zeichen einer, wenn auch oft unzureichenden, aber bemerkenswerterweise mit dem Immunitätsgrade häufig parallel gehenden Abwehrbestrebung des Körpers zu deuten. In sehr lymphocyten- und plasmazellenreichen syphilitischen Infiltraten, besonders in Gummiknoten, sind Spirochäten, ebenso wie Tuberkelbacillen in lymphocytenreichen Tuberkeln nur schwer nachweisbar, auch in den Lymphdrüsen werden bei kongenitaler Lues Spirochäten nur selten gefunden, weil ihr Lipoid wahrscheinlich durch die Lymphocytenlipase geschädigt und zum Teil zerstört ist; in ihnen, und auch bei der sog. Pneumonia alba werden anscheinend die Spirochäten von den lymphocytären Elementen aufgenommen und angegriffen. Wir haben bereits oben gesehen, daß nach Salvarsanbehandlung mit dem Heilvorgange die Lymphocytose eine Steigerung erfährt, daß besonders bei der Rückbildung syphilitischer Prozesse eine starke Ansammlung von Lymphocyten und Plasmazellen im Krankheitsherde erfolgt, die zweifellos nicht ohne ursächlichen Zusammenhang mit der Antikörperbildung und Heilung stehen. Kommt hier-

bei der Lymphocytenvermehrung schon eine günstige prognostische, weil in gewissem Sinne kurative Bedeutung zu, so scheint sie auch bei der Tabes und Paralyse insofern eine Rolle zu spielen, als erfahrungsgemäß bei energischer Salvarsanbehandlung gerade in denjenigen Fällen Erfolge erzielt wurden, wo eine starke Lymphocytose im Liquor sich fand. Auf der anderen Seite nimmt die Lues maligna, die sich bekanntlich dadurch auszeichnet, daß hier keine oder eine nur sehr mangelhafte Reaktion des lymphatischen Apparates eintritt, meist einen überaus schweren Verlauf, weil eben der wirksame Körperwiderstand ausbleibt. Aus dem Umstande, daß sich bei diesen schweren Krankheitsformen wegen des Mangels der lymphatischen Reaktion keine lipolytischen Ambozeptoren gegen das luetische Lipoid gebildet haben, erklärt sich auch, wie bereits erwähnt, die auffallende Tatsache, daß hier gewöhnlich eine negative Wassermannsche Reaktion gefunden wird. Schlägt diese während der Behandlung in eine positive Reaktion um, so kann man das erfahrungsgemäß, und auch im Einklang mit unserer Anschauung, nach der die Wassermannsche Reaktion auf einer spezifischen Lipasenwirkung beruht, als ein günstiges Zeichen ansehen.

Wir erkennen aus diesen wenigen Beispielen, daß es berechtigt ist, die Lymphocytose auch bei der Syphilis als eine heilsame, wenn auch allein nicht ausreichende Reaktion anzusehen, und dementsprechend die Prognose bei einer starken lymphocytären Reaktion, bei starker Lymphdrüsenschwellung günstiger zu stellen, als bei einer schwachen. Im übrigen sind viele Autoren der Ansicht, daß Quecksilber sowohl wie Salvarsan nicht ausschließlich rein spirillocid wirken, sondern daß sie die Abwehrmittel des Organismus mobil machen, und auch auf diesem Wege heilend wirken. Jedenfalls ist es festgestellt, daß sowohl nach Quecksilber- wie nach Salvarsanbehandlung sich starke Lymphocyten- und Plasmazelleninfiltrationen um die Krankheitsherde bilden, was wir als den Ausdruck einer heilsamen, also prognostisch günstig zu beurteilenden Wirkung der Lymphocyten und deren Abkömmlinge, der Plasmazellen, ansehen dürfen.

Auch beim Unterleibstyphus gestatten, wie wir gesehen haben, erfahrungsgemäß die Fälle mit starker Lymphocytose und erhöhtem Fettspaltungsvermögen eine günstige Voraussage.

9. Therapeutische Verwertungsmöglichkeit der Lymphocytose.

Wenn die Lymphocytose als ein wirksames Abwehrmittel gegen Krankheitserreger fettartiger Zusammensetzung anzusehen ist, und wenn hier das Vorhandensein einer starken Lymphocytenvermehrung nach klinischen Erfahrungen eine günstige Voraussage für den Krankheitsverlauf gestattet, so müßte man folgern dürfen, daß die Unterstützung, Förderung und Nachahmung, bzw. künstliche Erzeugung dieser Lymphocytenvermehrung bei den in Betracht kommenden Krankheiten Heilwirkungen zu erzielen imstande wäre.

Manche klinische Erfahrungen sprechen auch dafür. Da wir auf Grund unserer experimentellen Untersuchungen eine tiefere Einsicht in die feineren Vorgänge dieser immunbiologischen Prozesse und der „Entzündung“ überhaupt gewonnen haben, so werden wir bei einer evtl. therapeutischen Verwertung derselben, bzw. der natürlichen, reaktiven Lymphocytose davor bewahrt werden, in den Fehler zu verfallen, der unserer Ansicht nach bei der wahllosen künstlichen Erzeugung einer Entzündung mit Leukocytose, z. B. durch Nucleinsäure, oder durch die Proteinkörpertherapie bei den verschiedenartigsten Erkrankungen begangen wird; diese künstliche Leukocytose kann in günstigen Fällen bei den mit Polynucleose einhergehenden Infektionskrankheiten eine gewisse Funktionssteigerung der Reaktionszellen erzielen, ist aber nicht imstande, alle, auch verschiedenartige Krankheitsprozesse biologisch eingreifend umzugestalten. Wir glauben nachgewiesen zu haben, daß die lymphocytären Elemente des Blutes elektiv chemotaktisch auf Krankheitserreger lipoiden Charakters reagieren, daß es dagegen zu einer polymorphkernigen Leukocytose kommt als Reaktion auf die wesentlich eiweißhaltigen gewöhnlichen Eitererreger usw., daß also, allgemein gesprochen, die in Reaktion tretenden Blutzellen und ihre Sekretionsprodukte abhängig sind von der chemischen Zusammensetzung der Krankheitserreger, und daß sie, was besonders wichtig ist, um voll wirksam zu sein, sich spezifisch oder nahezu spezifisch auf die Eigenart des Infektionserregers einstellen. Infolgedessen ist es von vornherein verkehrt und aussichtslos, mit einer Maßnahme, wie der künstlichen Erzeugung einer polymorphkernigen Leukocytose durch irgendeine, zu dem betreffenden Infektionserreger in gar keiner Beziehung stehenden Substanz bei den verschiedensten Erkrankungen mit den chemisch verschiedensten antigenen Eigenschaften und dementsprechend auch differentesten natürlichen Reaktionen tatsächliche Heilwirkungen oder auch nur überall eine unspezifische Beeinflussung bloß durch eine Polynucleose erzielen zu wollen. Viel näher kommen wir schon dem Ziele, wenn wir z. B. wissen, daß bei der Tuberkulose und anderen Krankheiten mit lipoiden Antigenen die Lymphocytose, und nicht die Leukocytose, teilweise wenigstens, einen Heilfaktor darstellt, aus welchem Grunde sie das ist, worin das Wesen dieser Heilwirkung besteht, wenn wir also hier künstlich eine Lymphocytose anregen oder wenigstens ihre Tätigkeit steigern.

Die Tuberkulose ist eine Krankheit, die bekanntlich in recht vielen Fällen zur Selbstheilung führt. Es war daher von größtem Belang, das Wesen dieses Naturheilungsprozesses in seinen Einzelheiten zu ergründen. Die Erkenntnis von der Fähigkeit der Lymphocyten, die Fettbestandteile der Tuberkelbacillen im Körper aufzulösen, hat daher nicht nur wissenschaftliches Interesse, sondern kann unter Umständen auch eine große praktische Bedeutung gewinnen, wenn es gelingt, jene oft unzureichenden Heilungsvorgänge im Organismus zu unterstützen, dem widerstandslosen Körper die Waffen des widerstandskräftigen zu geben. Wenn auch durch die lymphocytären

Elemente allein der Krankheitserreger nicht vollkommen unschädlich gemacht wird, so ist hier jedenfalls der natürliche Weg vorgezeichnet, auf dem der reaktionsfähige Organismus wenigstens eine teilweise Zerstörung der Krankheitskeime bewirkt. Auf Grund der vorliegenden Untersuchungen muß man zu dem Schlusse kommen, daß innerhalb des gewiß recht komplizierten Selbstheilungsvorganges gegenüber dem Tuberkelbacillus die lymphocytäre Reaktion des Körpers eine sehr hervorragende Rolle spielt.

Wenn wir auf Grund dieser Erkenntnis als eine bewußte Heilmaßnahme in diesem Falle dem Körper reichlich Fettnahrung zuführen, um eine Lymphocytose zu erzeugen, auch wenn diese noch nicht speziell gegen das Tuberkelbacillenfett gerichtet ist, wenn wir ferner diejenigen Heilfaktoren in Anwendung bringen, von denen wir wissen, daß sie gleichfalls eine Lymphocytose erzeugen, die Höhenluft, die Sonnenstrahlen, das Jod usw., so ist hier noch eine nachträgliche Umstellung, bzw. unspezifische Wirkung der Lymphocytenlipase wenigstens im Bereiche der Möglichkeit, während das bei der schablonenmäßigen Anwendung leukocytoseerregender Mittel auch bei lipoiden Antigenen ausgeschlossen ist. Wir schalten also auf diese Weise von vornherein große Krankheitsgruppen als für diese Behandlungsmethode ungeeignet und zweckwidrig aus. Andererseits müßten wir, selbst wenn Quecksilber und Arsenpräparate, besonders das Salvarsan nicht spirillocid bei der Syphilis wirkten, sondern nur die vorhin erwähnten dichten Infiltrationen der Krankheitsherde mit Lymphocyten und Plasmazellen verursachten oder verstärkten, diese Mittel als heilkräftig anwenden, weil sie die natürlichen, bei dieser Erkrankung wirksamen Reaktionsstoffe im Krankheitsherde konzentrieren. Es ist nicht ausgeschlossen, daß das Pilocarpin, dem man früher eine Heilwirkung auf den syphilitischen Krankheitsprozeß zuschrieb, in gewisser Weise wirksam sein konnte, weil es ebenfalls eine Lymphocytose erzeugt. Auch die in neuester Zeit angewandte Röntgenbestrahlung der Milz bei tuberkulösen Erkrankungen[292]) wirkt höchstwahrscheinlich ebenfalls dadurch, daß sie den Körper mit Lymphocyten bzw. ihren Fermenten überschwemmt.

Wenn man für die Wirkungsweise des spezifisch eingestellten Fermentes auf eine bestimmte Substanz den von Emil Fischer gebrauchten Vergleich mit dem Schlüssel und dem Schloß anwendet, so könnte man für die unspezifische Wirkung des Leukocyten- bzw. des Lymphocytenfermentes den Vergleich des Öffnens eines Schlosses mit einem Dietrich benutzen.

Einen großen Schritt vorwärts würden wir tun, wenn es uns gelänge, z. B. dem tuberkulös erkrankten Körper fertig vorgebildete, spezifisch auf das Fett der menschlichen Tuberkelbacillen eingestellte lipolytische Substanzen einzuverleiben und ihn so in seinem natürlichen, aber daniederliegenden Heilbestreben wirksam zu unterstützen, ihn mit den vom tierischen Organismus selbst gebildeten Gegenstoffen gegen die Bestandteile lebender mensch-

licher Tuberkelbacillen auszustatten. Ich konnte nachweisen[22]), daß es gelingt, auch außerhalb des Tierkörpers mit den lymphocytenreichen Exsudaten und dem Lymphdrüsenpreßsaft mehrfach mit Tuberkelbacillen vorbehandelter tuberkuloseresistenter Tiere infolge der spezifischen Einstellung der Lymphocytenlipase Tuberkelbacillen zur Auflösung, zum Schmelzen ihrer Fette zu bringen.

Unser Bestreben soll weiterhin darauf gerichtet sein, diese experimentell und klinisch festgestellten Tatsachen der natürlichen spezischen Lipolyse gewisser lipoider Antigene durch abgestimmte Lymphocyten systematisch weiter auszubauen, und womöglich der Therapie nutzbar zu machen.

Aus unseren experimentellen Untersuchungsergebnissen, die mit den anatomischen Befunden und klinischen Erfahrungen völlig im Einklang stehen, müssen wir die Notwendigkeit erkennen, die rein morphologische Betrachtung, die allerdings unbedingt erforderliche wissenschaftliche Grundlage und Voraussetzung jeder medizinischen Forschung, nur in stetem Zusammenhange mit den klinischen Erscheinungen zu beurteilen und einer biologischen, funktionellen Auffassung mehr Platz einzuräumen; wir konnten nachweisen, daß innerhalb einer gewissen Breite die morphologische Gestalt der funktionierenden Zelle nur ein äußeres Zeichen, ein sichtbarer Ausdruck für das innere, unsichtbare Geschehen ist, und daß beides, veränderte Biomorphie und Biochemie, durch die gleiche Ursache bedingt sind, und Hand in Hand miteinander gehen. Der morphologische Einzelbefund, so wertvoll er an sich auch sein mag, kann nur eines der Mittel zum Zweck des Verstehens der inneren Vorgänge im erkrankten Organismus sein. Auf der Basis der objektiv während der einzelnen Krankheitsphasen festgestellten anatomischen Befunde muß sich im Zusammenhange mit den biologisch-klinischen Erscheinungen, die pathologisch-physiologische Erkenntnis und Deutung des Krankheitsbildes aufbauen.

III. Die pharmakologische Funktionsprüfung des vegetativen Nervensystems.

Von

E. Friedberg-Freiburg i. Br.

Inhalt.

Literatur.

1. Aschner, B., Zur Physiologie des Zwischenhirns. Wiener klin. Wochenschr. **27**. 1912. S. 1042.
2. Bardach, M., und O. Lade, Pharmakologische Prüfung des vegetativen Nervensystems bei keuchhustenkranken Kindern. Monatsschr. f. Kinderheilk. **28**. 1920. S. 293.
3. Bauer, J., Zur Funktionsprüfung des vegetativen Nervensystems. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **107**. 1912. S. 39.
4. — Konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. Berlin 1917.
5. — Blutdruckwirkung des Adrenalins. Deutsche med. Wochenschr. **45**. 1919. S. 1217.
6. — Konstitution und Nervensystem. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. **15**. 1918. S. 161 u. 337.
7. — und A. Fröhlich, Die Wirkung von Gefäßmitteln nach Adrenalininjektionen. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **84**. 1919. S. 33.
8. Bayer, G., Die normale und pathologische Physiologie des chromaffinen Gewebes der Nebennieren. Ergebn. d. allg. Path. u. path. Anat. **14**. II. Abt. 1911.

9. Berend, N., und E. Tezner, Anteilnahme des sympathischen Nervensystems bei den Erkrankungen der Säuglinge. Monatsschr. f. Kinderheilk. XII. 1913. S. 399.
10. Bergmann, G. v., Der Status des vegetativen Nervensystems. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. Erg.-Bd. **7**. 1913. S. 429.
11. — Verhandlungen der Gesellschaft deutscher Nervenärzte. **6**. 1912. Diskussion.
12. Biedl, A., Innere Sekretion. 3. Aufl. 1916.
13. — und M. Reiner, Studien über Hinzirkulation und Hirnödem. Pflügers Arch. **73**. 1898. S. 385.
14. Boeke, J., Die doppelte efferente Innervation der quergestreiften Muskelfasern. Anat. Anzeiger. **44**. 1913. S. 343.
15. Boruttau, Erfahrungen über die Nebennieren. Pflügers Arch. **78**. 1899.
16. Boschan, F., Anteilnahme des sympathischen Nervensystems bei den Erkrankungen der Säuglinge. Monatsschr. f. Kinderheilk. XI. 1912. S. 623.
17. Brodie and Dixon, Contribution of the physiology of the lungs and some observations and the action of suprarenal extract. Journ. of Phys. **30**. 1904. S. 476.
18. Cassierer, R., Verhandlungen der Gesellschaft der Nervenärzte. **6**. 1912. S. 103.
19. Cords, R., Die Adrenalinmydriasis und ihre diagnostische Bedeutung. Wiesbaden 1911.
20. Curschmann, H., Verhandl. d. Gesellsch. der Nervenärzte. **6**. 1912. S. 107.
21. Dehio, Über die Bradycardie der Rekonvaleszenten. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **52**. 1894. S. 74.
22. Dieden, H., Klinische und experimentelle Studien über die Innervation der Schweißdrüsen. Ebenda. **117**. 1915. S. 186.
23. — Über die Wirkungen des Adrenalins auf die Schweißsekretion. Zeitschr. f. Biol. **66**. 1916. S. 387.
24. Dixon, W. E., The paralysis of nerve cells and endings with spezial reference to the alkaloid apocodeine. Journ. of Phys. **30**. 1903. S. 97.
25. Dresel, K., Die Blutdruckveränderung nach Adrenalininjektionen als Gradmesser für den Tonus im autonomen und sympathischen Nervensystem. Deutsche med. Wochenschr. **45**. 1919. S. 955.
26. Dusser de Barenne, Über die Innervation und den Tonus der quergestreiften Muskeln. Arch. f. d. ges. Phys. **166**. 1907. S. 145.
27. Eckert, Die pharmakologische Prüfung des vegetativen Nervensystems im Kindesalter. Heubner-Festschrift. 1913. S. 185.
28. Elliott, T. R., The Action of adrenalin. Journ. of Phys. **32**. 1905. S. 401.
29. Eppinger, H., Die Basedowsche Krankheit. Handb. d. Neurol. v. M. Lewandowsky. **4**. S. 1 bis 99.
30. — und L. Heß, Zur Pathologie des visceralen Nervensystems. Zeitschr. f. klin. Med. **67**. 1909. S. 345; **68**. 1909. S. 205 u. 231.
31 — — Die Vagotonie. Sammlung klin. Abhandl. v. Noorden. Berlin 1910. Heft 9 u. 10.
32. — — und O. Plötzl, Über Funktionsprüfung des vegetativen Nervensystems bei einigen Gruppen von Psychosen. Wiener klin. Wochenschr. **23**. 1910. S. 1831.
33. — W. Falta und C. Rudinger, Über Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion. Zeitschr. f. klin. Med. **66**. 1908. S. 1; **67**. 1909. S. 380.
34. Faber, A., und H. Schon, Über pharmakologische Funktionsproben mit besonderer Rücksicht auf die Neurasthenie. Ebenda. **83**. 1916. S. 390.
35. Falta, W., Die Erkrankungen der Blutdrüsen. Berlin 1913.
36. — und Pristley, Beiträge zur Regulation von Blutdruck und Kohlehydratstoffwechsel durch das chromaffine System. Berliner klin. Wochenschr. **47**. 1911.
37. — G. Bertelli, und Schweeger, O., Über Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion. Zeitschr. f. klin. Med. **71**. 1910. S. 23.

38. Falta, W., Newburg, Nobel: Über Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion. Zeitschr. f. klin. Med. **72**. 1911. S. 97.
39. — und Fr. Kahn, Klinische Studien über Tetanie, mit besonderer Berücksichtigung des vegetativen Nervensystems. Ebenda. **74**. 1912. S. 108.
40. Frank, E., Über Beziehungen des autonomen Nervensystems zur quergestreiften Muskulatur. Berliner klin. Wochenschr. **56**. 1919. S. 1057 u. 1090.
41. — Die parasympathische Innervation der quergestreiften Muskulatur und ihre klinische Bedeutung. Ebenda. **57**. 1920. S. 725.
42. Fröhlich, A., Die Pharmakologie des vegetativen Nervensystems. Ref. XVI. int. med. Kongreß. Budapest. **5**. 1909. S. 205.
43. — Das vegetative Nervensystem. Med. Klin. 1911. Nr. 8.
44. Friedberg, E., Über den Einfluß des vegetativen Nervensystems auf das weiße Blutbild. Monatsschr. f. Kinderheilk. **18**. 1920. S. 432.
45. — Die pharmakologische Funktionsprüfung des vegetativen Nervensystems im Kindesalter. Arch. f. Kinderheilk. **69**. 1921. S. 1.
46. Gramenitzki, M., Blut- und Harnzucker bei kontinuierlicher Adrenalininfusion. Biochem. Zeitschr. **46**. 1912. S. 186.
47. Hamburger, F., Über den vasomotorischen Symptomenkomplex bei Kindern. Münchner med. Wochenschr. **42**. 1911. S. 2201.
48. Harnack, E., und H. Meyer, Untersuchungen über die Wirkung der Jabo- • randi-Alkaloide. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **12**. 1913. S. 366.
49. Hecht, A., und Sperk, Mitteil. d. Gesellsch. f. inn. Med. u. Kinderheilk. Wien. **10**. 1911. S. 223.
50. Higier, H., Vegetative und viscerale Neurologie. Ergebn. d. Neurol. u. Psych. Vogt u. Bing. **2**. 1912. S. 1.
51. Hirschfeld, H., Untersuchungen über alimentäre Intoxikation in ihren Beziehungen zum sympathischen Nervensystem. Jahrb. f. Kinderheilk. **78**. 1913. Erg.-Bd. S. 197.
52. Hoffmann, H., Lehrbuch der funktionellen Diagnostik und Therapie der Erkrankungen des Herzens und der Gefäße. II. Aufl. 1920.
53. Jenny, Ed., Der Aschnerreflex im Kindesalter. Arch. f. Kinderheilk. **68**. 1920. S. 64.
54. Kahn, H. R., Die Störung der Herztätigkeit durch Adrenalin im Elektrokardiogramm. Pflügers Arch. **129**. 1909. S. 379.
55. Karplus, J., und A. Kreidl, Gehirn und Sympathicus. Ebenda. **129**. 1909. S. 138; **135**. 1910. S. 401.
56. Kaufmann, R., und H. Donath, Über inverse Atropinwirkung. Wiener klin. Wochenschr. **29**. 1913.
57. Kleemann, M., Der Vagusdruckversuch und seine Bedeutung für die Herzfunktion. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **130**. 1919. S. 221.
58. Klineberger, Über Vagotonie und Sympathicotonie. Berliner klin. Wochenschr. **30**. 1919.
59. Krasnogorski, N., Exsudative Diathese und Vagotonie. Monatsschr. f. Kinderheilk. XII. 1913. S. 129.
60. Kraus, F., Einiges über funktionelle Herzdiagnostik. Deutsche med. Wochenschr. **31**. 1905. S. 52.
61. Kretschmer, W., Über dauernde Blutdrucksteigerung durch Adrenalin und den Wirkungsmechanismus des Adrenalins. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **57**. 1907. S. 348.
62. Laewen, A., Quantitative Untersuchungen über die Gefäßwirkung nach Suprarenin. Ebenda. **51**. 1904. S. 415.
63. Langendorff, Über die Innervation der Koronargefäße. Zentralbl. f. Phys. **21**. 1907.
64. Langley, J. N., Das sympathische und verwandte nervöse System der Wirbeltiere. Ergebn. f. Phys. 1903. Nr. 2. S. 818.
65. — The effekt of various poisons upon the reponse to nervous stimuli chiefly in relat. to the Bladder. Journ. of Physiol. **43**. 1911/12. S. 173.

66. **Langlois** et **Garrelon**, Echanges respiratoires pendant la période d'hypertension due à l'adrénaline. Compt. rend. Soc. biol. à Paris. **68**. 1910. S. 356.
67. **Lehmann**, G., Was leistet die pharmakologische Prüfung in der Diagnostik der Störungen im vegetativen Nervensystem. Zeitschr. f. klin. Med. **81**. 1915. S. 52.
68. **Lewandowsky**, M., Experimentelle Physiologie des sympathischen Systems. Handb. d. Neurol. I. 1910.
69. — Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. Ref. **2**. S. 824.
70. — Verhandl. d. Gesellsch. d. Nervenärzte. **6**. 1912. Disk.
71. — Stand und Aufgaben der allgemeinen Phys. und Pathologie des sympathischen Systems. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. **14**. 1913. S. 281.
72. **Mackenzie**, J., Die Lehre vom Puls. Deutsche Übersetzung. Frankfurt. 1904. S. 306.
73. **Meyer**, H. H., Stand der Lehre vom Sympathicus. Ref. VI. Jahresversamml. d. Gesellsch. Deutsch. Nervenärzte. Hamburg 1912.
74. — und R. **Gottlieb**, Die experimentelle Pharmakologie. 4. Aufl. 1920.
75. **Mogwitz**, G., Über das Verhalten des sympathischen Nervensystems des Säuglings gegenüber dem Adrenalin. Monatsschr. f. Kinderheilk. XIII. 1916. S. 1.
76. **Negrin y Lopez** und v. **Brücke**, Zur Frage der Bedeutuug des Sympathicus für den Tonus der Skelettmuskulatur. Arch. f. d. ges. Phys. **160**. 1917. S. 55.
77. **Neumann**, A., Beitrag zur Frage der Innervation der Schweißdrüsen. Wiener klin. Wochenschr. **31**. 1916.
78. **Petren**, K., und L. **Thorling**, Vagotonus und Sympathicotonus. Zeitschr f. klin. Med. **73**. 1912. S. 27.
79. **Petri**, E., Adrenalin, Atropin, Pilocarpin in ihrer Wirkung auf die Kranken. Diss. Berlin 1919.
80. **Ritzmann**, H., Über den Mechanismus der Adrenalinglykosurie. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **61**. 1909. S. 231.
81. **Roßbach**, M., und **Fröhlich**, Untersuchungen über die physiologische Wirkung von Atropin und Physostigmin auf Pupille und Herz. Verhandl. d. Würzburger med. Gesellsch. N. F. 5. S. 1.
82. **Sardemann**, G., Über die Wirkung von Adrenalin und Pilocarpin am vegetativen Nervensystem gesunder und kranker Kinder. Zeitsehr. f. exper. Path. u. Therap. **12**. 1913. S. 501.
83. **Schäfer**, H., Skelettmuskel und autonomes Nervensystem. Berliner klin. Wochenschr. **57**. 1920. S. 728.
84. **Schiff**, E., und B. **Epstein**, Über das Verhalten der Blutdruckkurve nach Adrenalininjektionen bei Kindern mit verschiedener Pulsqualität. Jahrb. f. Kinderheilk. **91**. 1920. S. 128.
85. **Schmidt**, R., Tonusprobleme und Vagotonie. Zeitschr. f. klin. Med. **86**. 1918. S. 89.
86. **Straub**, H. A., Die Wirkung des Adrenalins und ihre Beziehungen zur Innervation der Iris und zur Funktion des Gang. cerv. sup. Pflügers Arch. **134**. 1910. S. 15.
87. — W., Zur chemischen Kinetik der Muskarinwirkung und des Antagonismus Muskarin-Atropin. Pflügers Arch. **119**. 1907. S. 127.
88. — Über den Mechanismus der Adrenalinglykosurie. Münchner med. Wochenschr. 1909. S. 439.
99. **Trendelenburg**, P., Bestimmung des Adrenalingehaltes im normalen Blut, sowie beim Abklingen der Wirkung einer einmaligen intravenösen Adrenalininjektion mittels physiologischer Meßmethode. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **63**. 1910. S. 161.
90. **Tschermak**, A. v., Physiologische Untersuchungen am embryonalen Fischherzen. Sitzungsber. d. Wiener Akad. Abteil. 3. **118**. 1909. S. 93.
91. — Studien über tonische Innervation. Pflügers Arch. **119**. 1907. S. 221; **136**. 1911. S. 692.

92. Viereck, Aus der Pathologie des vegetativen Nervensystems beim Kinde. Heubners Festschrift. 1913. S. 645.
93. Wenckebach, K. F., Verhandl. d. deutsch. Kongr. f. inn. Med. **31.** 1914. S. 391.
94. — Die unregelmäßige Herztätigkeit und ihre klinische Bedeutung. Berlin u. Leipzig 1914.
95. Wentges, M., Zur pharmakologischen Prüfung des vegetativen Nervensystems. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **113.** 1914. S. 607.
96. Wiersma, E., Der Einfluß von Bewußtseinszuständen auf den Puls und auf die Atmung. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. **19.** 1913. S. 1.
97. Wiesel, J., Handb. d. Neurol. (Lewandowsky). IV. 1913. S. 380.

I. Der physiologische und pharmakologische Antagonismus innerhalb des vegetativen Nervensystems.

Die Methode der pharmakologischen Funktionsprüfung des vegetativen Nervensystems muß als Teil der funktionellen Organdiagnostik überhaupt betrachtet werden. In der Erwägung, daß bestimmte Pharmaka (Atropin, Pilocarpin, Adrenalin) die Funktionen des vegetativen Nervensystems teils steigern, teils herabsetzen können, haben Eppinger und Heß[30]) aus der pharmakologischen Beeinflussung dieses Organsystems auf seine Konstitution oder seine Erkrankung geschlossen.

Die Methode wurde von Eppinger und Heß auf der Grundlage des physiologischen Antagonismus seiner beiden Hauptabschnitte, des Sympathicus und des Parasympathicus, aufgebaut. Diese Lehre von der doppelten Innervation der Mehrzahl der vegetativen Erfolgsorgane mit antagonistischem Charakter verdanken wir in der Hauptsache den experimentellen Untersuchungen Langleys[64, 65]) und Elliots[28]), die in einer Verbindung physiologischer und pharmakologischer Methode bestanden. Langley gelang es zuerst durch den Befund einer gemeinsamen pharmakologischen Reaktion des vegetativen Nervensystems, durch die Entdeckung der elektiven Nikotinwirkung auf seine Synapsen, eine Trennung dieser Nerven von den animalen vorzunehmen. Von hier nahmen dann die mühevollen Untersuchungen ihren Ausgangspunkt, die besonders an die Namen von Langley, Elliot, Brodie[17]), Dixon[24]), H. H. Meyer[73]) und Fröhlich[42, 43]) geknüpft sind. Sie hatten eine Differenzierung des vegetativen Nervensystems zur Folge in die beiden sich antagonistisch verhaltenden Hauptabschnitte, des Sympathicus und Parasympathicus. Die Schwierigkeit der Untersuchungen bestand u. a. darin, daß wir bei den vegetativen Erfolgsorganen nicht selten auch eine antagonistische Innervation haben, die durch dasselbe System (Sympathicus oder Vagus) vermittelt wird, so daß beispielsweise die Nervenversorgung der glatten Muskeln eine vierfache Funktion haben kann: 1. parasympathisch fördernd, 2. parasympathisch hemmend, 3. sympathisch fördernd, 4. sympathisch hemmend (Biedl[13]).

Weiterhin war es bei den Experimenten nur auf Umwegen möglich, eine direkte Wirkung der für die Differenzierung des vegetativen Nervensystems benutzten Gifte auf die glatten Muskeln selbst mit einiger

Wahrscheinlichkeit auszuschließen. Für die Auffassung ihrer myogenen Affinität traten Lewandowsky[68]) und im Anfang auch Langley ein. Es zeigte sich nämlich, daß nach erfolgter Durchtrennung der sympathischen Nerven und eingetretener Degeneration die Adrenalinwirkung weiter fortbestand. Erst die pharmakologischen Untersuchungen von Brodie und Dixon[17]) konnten die Lokalisation des Adrenalinreizes in den sympathischen Nervenendigungen mit annähernder Sicherheit nachweisen und die „Myoneuraljunktion“ als Ort des Angriffspunktes festlegen. Hypothetisch bleibt es aber doch, daß diese Nerv-Muskelverbindung bei der Durchtrennung des Nerven nicht zu degenerieren braucht. Ganz geklärt ist infolgedessen die Frage noch nicht, wenn auch die Wahrscheinlichkeit für den neurogenen Wirkungsmechanismus bedeutend größer ist (Biedl[12]). Während von Tschermak[90]) für Adrenalin beim embryonalen Hühnchenherz und am Herz von Froschembryonen im nervenfreien Stadium Effekte gesehen hat, welche auch myogene Angriffspunkte der Gifte nahelegen, hat Biedl[12]) für Adrenalin die Wirkung am embryonalen Hühnchenherz erst nach Auftreten der sympathischen Nervenelemente beobachtet. Auch für die direkte Wirkung des Adrenalins auf die Gefäßmuskulatur hat Läwen[62]) wesentliche Stützen beigebracht, Langendorff[63]) und Bauer-Fröhlich[7]) dagegen wieder die Abhängigkeit der Adrenalinwirkung von der vasomotorischen Innervation nachdrücklich betont. In der weiteren Folge der Forschungen an diesem Problem zeigte es sich, daß der physiologische Antagonismus innerhalb des vegetativen Nervensystems auch pharmakologisch ziemlich rein zum Ausdruck kommt. Eine Gruppe von Giften, das Atropin und die Substanzen der Muscaringruppe (Cholin, Muscarin, Pilokarpin, Physostigmin) wurden in ihren elektiven Wirkungen auf bestimmte Erfolgsorgane des vegetativen Nervensystems genau definiert und konnten dem sympathicotropen Adrenalin gegenübergestellt werden. Ihre Angriffspunkte lagen fast übereinstimmend in den Endapparaten des Parasympathicus. Die Wiener Schule, hauptsächlich H. H. Meyer und Fröhlich, hat diese Lehre vom pharmakologischen Antagonismus innerhalb des vegetativen Nervensystems weiter ausgebaut und ihn mit besonderer Schärfe hervorgehoben.

II. Die Lehre von Eppinger und Heß.

Es waren also die im Tierexperiment gefundenen Anhaltspunkte für den physiologischen Antagonismus innerhalb des vegetativen Nervensystems und die häufige Übereinstimmung pharmakologischer und physiologischer Beeinflussung desselben, welche Eppinger und Heß[30]) zu dem interessanten Versuch anregten. durch Anwendung eines Teils der oben genannten Pharmaka auch am Menschen Aufschluß über Erregungsvorgänge am vegetativen Nervensystem zu erhalten. Zu diesem Zwecke unterwarfen sie die bisherigen Ergebnisse der Forschung einer großzügigen Schematisierung durch ihre Theorie des Tonus-Anta-

gonismus innerhalb der Hauptabschnitte des vegetativen Nervensystems, der auf pharmakologischem Wege aufgedeckt werden könnte.

Die Ausgangspunkte dieser folgenschweren Hypothese waren die bekannten Untersuchungen über die Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion von Eppinger, mit Falta und Rudinger[33]), die durch Falta, Newburg und Nobel[38]) eine Erweiterung erfuhren. Durch sie wurde ein Antagonismus zwischen Pankreas einerseits und Thyreoidea-chromaffinem System andererseits experimentell festgestellt. Diese „Wechselwirkung" der Drüsen mit innerer Sekretion soll nun nach den Anschauungen von Eppinger und Heß auch die Tonusverhältnisse im vegetativen Nervensystem im Sinne eines Antagonismus des Sympathico- und Vagotonus regulieren. Die innigen Beziehungen des chromafinen Systems zum Sympathicus und die Wirkung seines „Sekretionsproduktes", des Adrenalins, auf die sympathischen Endverzweigungen, werden für seine sympathicotone Aufgabe im Organismus herangezogen. Das innere Sekret der Thyreoidea soll neben vorherrschendem Einfluß auf das sympathische Nervensystem auch geringere parasympathische Wirkungen haben. Für die Aufrechterhaltung des parasympathischen Tonus nehmen die Autoren Wirkungen des hypothetischen „Autonomins" an, das mit dem Pankreashormon identisch sein soll und infolgedessen also als physiologisches Gegenstück des Adrenalins betrachtet werden kann. Auf dieser Grundlage gelangten die Autoren zu dem bekannten Schema des Wagebalkens, der „im Gleichgewicht den equilibrierten Tonus der beiden Nervensysteme" bedeuten soll.

Den Ersatz des hypothetischen Autonomins im Organismus stellen in der pharmakologischen Diagnostik die vagotropen Pharmaka Pilokarpin und Physostigmin dar. Durch die pharmakologische Methode könnten nun Störungen in diesem Gleichgewicht erkannt werden. Ein Überwiegen des Sympathicotonus hätte eine erhöhte Reaktion in diesem System auf Adrenalin zur Folge, während der Parasympathicus dann auf Pilokarpin infolge seiner Hypotonie kaum oder gar nicht anspräche.

Es genügt hier wohl, ganz kurz auf die bekannte Methodik der Eppingerschen Diagnostik einzugehen:

Dosierung: Für Pilokarpin = 0,01 (Männer), 0,0075 (Frauen), für Atropin: 0,001 (0,00075), für Adrenalin: 0,001 (0,00075).

Die Reaktionssymptome und ihre Einschätzung: starke Pilokarpinreaktion äußert sich in profuser Schweiß und Speichelsekretion, die Wirkung des Pilokarpins auf den Puls fehlt fast ganz. Starke Atropinreaktion: Pulsbeschleunigung auf das Doppelte, Herzklopfen. Starke Adrenalinreaktion: Zuckerausscheidung über 5 g. Steigerung der Harnmenge auf das Doppelte. Pulsbeschleunigung um $^1/_3$ des vorhergehenden Wertes. Allgemeine Reflexsteigerung.

Diese Methodik wurde von andern nachprüfenden Autoren ergänzt durch Hineinbeziehung einer größeren Anzahl noch anderer Reaktionssymptome, deren Summierung für eine starke Reaktion charakteristisch sein soll: Tränensekretion, Hyperacidität, Hautrötung, Misosis, Magen- und Darmsymptome, Eosinophilie des Blutes und Lymphocytose = Pilokarpin.

Mydriasis, Trockenheit und Rötung der Haut, Durstgefühl = Atropin.

Blutdrucksteigerung, Tremor, Respirationsbeschleunigung, Steigerung der Temperatur, Steigerung des Blutzuckers, Löwysche Reaktion, polynucleäre Leukocytose und Aneosinophilie im Blute = Adrenalin.

Mit der Entwicklung der Methodik entstand das Bestreben, für die Intensität einer möglichst großen Anzahl von Reaktionssymptomen zahlenmäßige Anhaltspunkte zu gewinnen (z. B. Messung der Menge des Speichels, des Schweißes = von Bergmann).

Die Ergebnisse der pharmakologischen Diagnostik, die Eppinger und Heß selbst gewannen, stützen nun auffallend gut die hypothetischen Grundlagen ihrer Lehre. Die Autoren fanden ganz regelmäßig, daß eine starke Pilokarpinwirkung mit Unempfänglichkeit dem Adrenalin gegenüber verknüpft ist und umgekehrt. Weiterhin wurde der stete Befund der Parallelität der Atropin- und Pilokarpinwirkung ganz besonders zum Beweis der Theorie des Tonusantagonismus innerhalb des vegetativen Nervensystems herangezogen. Nach den Autoren lähmt das Atropin die Endigungen des Parasympathicus, setzt dadurch seinen Tonus herab und läßt den Wagebalken zugunsten des Sympathicus steigen. Beim erhöhten Tonus im Parasympathicus muß also die Atropinwirkung stark zum Ausdruck kommen. Trotz der vorsichtigen Klausulierung wird es deutlich, daß Eppinger und Heß Hypertonie in einem System mit erhöhter Reizbarkeit durch die entsprechenden Gifte verbinden und Hypotonie mit erhöhter Reizschwelle. So kamen die Autoren zu der sehr prägnant vorgetragenen Ansicht, daß die Tonisierung des vegetativen Nervensystems in ihrer charakteristischen Eigentümlichkeit durch peripher angreifende Wirkungen hormonaler Sekretionsprodukte bedingt und daß die Empfänglichkeit der einzelnen Individuen für Pilokarpin und Adrenalin ausschließlich vom jeweiligen Tonus der diesbezüglichen Systeme beherrscht wird. Die Stellungnahme von Eppinger in dieser Frage geht besonders deutlich aus der ätiologischen Erklärung seiner Schöpfung, des Krankheitsbildes der Vagotonie, hervor. Er verknüpft diese periphere Neurose des vegetativen Nervensystems in der Hauptsache mit dem Status thymico-lymphaticus, bei dem sich infolge der Hypoplasie des Adrenalsystems (Wiesel[97]) die Gleichgewichtslage des Tonus innerhalb des vegetativen Nervensystems zugunsten des Parasympathicus verschoben hätte. Infolgedessen bestünde bei der Vagotonie eine erhöhte Empfindlichkeit vagotropen Giften gegenüber bei refraktärem Verhalten zum Adrenalin.

III. Die Lehre von Eppinger und Heß im Spiegel der Ergebnisse der pharmakologischen Diagnostik.

Die Richtigkeit der Voraussetzungen der diagnostischen Methode von Eppinger und Heß und die Bewertung ihrer Funde beruhen auf Bejahung der sehr einschneidenden Fragen, ob 1. tatsächlich die pharmakologische Differenzierung der beiden Systeme, Sympathicus oder Parasympathicus, in genügendem Umfang und genügender Exaktheit auch

außerhalb des Tierexperimentes möglich ist; wurden doch beim Tiere die Funde meist durch lokale Applikation der Gifte an den einzelnen Organen gewonnen und dabei das Zentralnervensystem mehr oder weniger ausgeschaltet 2. ob dieses Schema des Tonusantagonismus des vegetativen Nervensystems in dem von den Autoren geforderten Umfang aufrechterhalten werden kann, und ob es auch pharmakologisch genügend zum Ausdruck gelangt.

1. Die mangelnde Elektivität der zur Diagnostik benutzten Pharmaka und die dadurch bedingten Folgerungen.

a) Die Innervation der Schweißdrüsen und ihre Pharmakologie. Die obenerwähnten Untersuchungen der englischen Forscher hatten schon ergeben, daß der Parallelismus zwischen physiologischer Reizung und pharmakologischer Wirkung eine Unterbrechung erleidet durch das Verhalten der Schweißdrüsen. Anatomische und physiologische Untersuchungen legen deren sympathische Innervation nahe, während das Pilokarpin, das vagotrope Gift eine ausgesprochene Erregung der Drüsen hervorruft. Eppinger und Heß helfen sich über diesen Zwiespalt hinweg mit der Behauptung, daß die pharmakologische Prüfung die maßgebende sein muß, daß also durch diese allein die parasympathische Innervation bewiesen ist. In der Folge hat sich die Frage keineswegs geklärt. Die Annahme von H. H. Meyer[73]), daß die Nerven der Schweißdrüsen von höheren Zentren her in der Bahn des Rückenmarks beigemischte autonome (parasympathische) Fasern enthalten, hat sich niemals experimentell beweisen lassen. Dieden[22]) hat zwar hemmende und fördernde Fasern für die Schweißsekretion wahrscheinlich gemacht, seine Befunde sprechen aber mehr dafür, daß diese Nervenzüge dem Sympathicus allein angehören*). Biedl[12]) setzt sich mit Entschiedenheit für diese sympathische Innervation ein.

Wenn also auch die pharmakologische Reaktion einen wertvollen Anhaltspunkt für die parasympathische Innervation der Schweißdrüsen bedeuten kann, so darf in dieser wichtigen Frage die Unsicherheit einer lückenlosen Theorie zuliebe nicht verwischt werden, sobald die pharmakologische Diagnostik den Anspruch auf Exaktheit machen will. Hier setzt auch die radikale Ablehnung des pharmakologischen Antagonismus innerhalb des vegetativen Nervensystems durch Lewandowsky[70, 71]) ein. Wie notwendig aber die Festhaltung an der Ungeklärtheit der Verhältnisse ist, ersehen wir aus der meist beliebten Praxis der pharma-

---

*) Dieden spricht sich zwar später (Deutsche med. Wochenschr. 38, 1918, S. 1048) deutlich dahin aus, daß die hemmenden Fasern für die Schweißsekretion dem Parasympathicus, die erregenden dem Sympathicus angehören. Diese Annahme wird aber in erster Linie durch einen Analogieschluß bei Berücksichtigung der antagonistischen Innervation durch Sympathicus und Parasympathicus anderer vegetativer Erfolgsorgane gewonnen. Zweifellos würde das Problem bei Übernahme der Anschauungen Diedens nur noch komplizierter, weil die erregende Pilokarpinwirkung auf die Schweißdrüsen durch diese hemmenden parasympathischen Bahnen nicht übermittelt werden kann.

kologischen Diagnostik, die für die Diagnose der Vagotonie in profusem Schweißausbruch nach Pilokarpin eine wesentliche Stütze findet und die Neigung zu Schweißen bei nervösen Personen als klinisches vagotonisches Stigma anspricht.

b) Paradoxe Wirkungen des Pilokarpins. Außer dieser noch ungeklärten Abweichung der Pilokarpinwirkung bestehen aber noch andere Durchbrechungen der Übereinstimmung von physiologischen und pharmakologischen Einheiten innerhalb des vegetativen Nervensystems. Pilokarpin wirkt im Tierexperiment auf den Puls im Sinne einer Vagusreizung (Langley[64]), Harnak-Meyer[48]), die durch Atropin unwirksam gemacht wird. Beim Menschen aber liegen zahlreiche Beobachtungen einer Frequenzzunahme des Pulses nach Pilokarpininjektionen vor (Bauer[3]), Sardemann[82]), Faber-Schon[34]), Wentges[95]), Lehmann[67]), Eckert[27]), Bardach-Lade[2]), Verfasser[45]), die teilweise 20 Schläge in der Minute übersteigt. Die eigentlich zu erwartende Pulsverlangsamung nach Pilokarpin als Ausdruck der Vaguserregung ist dagegen eine ziemlich seltene Erscheinung. Diese auffällige Abweichung der Pilokarpinwirkung beim Menschen im Vergleich zum Tierexperiment habe ich aus den nicht zu vernachlässigenden zentralen Angriffspunkten des Giftes zu erklären versucht. Es zeigt sich nämlich, daß bei höheren Versuchstieren ganz im allgemeinen die Verlangsamung der Herzaktion nach Pilokarpin von bedeutend geringerer Dauer ist (Meyer-Gottlieb[74]), so daß eine Paralysierung der hemmenden Vaguswirkung auf das Herz durch die Einflußnahme der nach Pilokarpininjektion erregten höheren Zentren möglich erscheint. Denn das Pilokarpin soll in seinen zentralen Angriffspunkten mit der Wirkung des Pikrotoxins oder des Kampfers zu vergleichen sein (Meyer-Gottlieb[74]). Wenn wir auch annehmen müssen, daß das Pilokarpin ähnlich wie das Pikrotoxin in erster Linie die in der Hirnrinde gelegenen Erregungszentren des Vagus (H. H. Meyer[73]) angreift, so räumt dieser Autor selbst doch schon ein, daß die Wirkungen dieser auch zentral angreifenden Gifte nicht scharf spezifisch auf die sympathischen oder parasympathischen Zentren begrenzt sind, so daß ein Übergreifen der Erregungen auch auf andere Zentren häufig ist. Wir erhalten auf diese Weise ein sehr kompliziertes Symptomenbild der Giftwirkung. So ist die Bewertung der Reaktion des Pulses nach Pilokarpininjektionen eine mißliche Sache, zumal noch abgesehen von den zentral erregenden Wirkungen dieses Giftes die psychischen Insulte schon allein durch den Schmerz der Injektion oder durch die Angst und die Aufregung während des Versuches die eigentliche Vaguswirkung überdecken können (Verfasser[45]). Wie stark die Schlagfolge des Herzens von der Psyche abhängig sein kann, darauf haben Wenckebach[94]) und Wiersma[96]) nachdrücklich hingewiesen.

Vielleicht kann auch die in einigen Fällen beobachtete Mydriasis nach Pilokarpin analog erklärt werden. Die Wirkung des Pilokarpins auf das Blutbild hat ebenfells keinen spezifischen Charakter (Verfasser[44]). Die Blutreaktion nach Pilokarpin wird nicht durch Er-

regungszustände im vegetativen Nervensystem hervorgerufen, wie es Bertelli, Falta[37]) und Schweeger nahelegten, was vergröbert als feststehende Tatsache in der Literatur häufig anzutreffen ist. Vielmehr konnte ich die Blutreaktionen nach Pilokarpin, ähnlich wie die nach Adrenalin, als eine allgemeine Form der Reaktionen der blutbereitenden Organe gegen eine größere Anzahl an sich unspezifischer Insulte erklären, die unabhängig von Erregungszuständen im vegetativen Nervensystem verlaufen. So kommt es, daß nach Pilokarpin in diagnostischen Blutuntersuchungen auch bei sonstigem positivem Ausfall der Reaktion garnicht selten, je nach dem zeitlichen Ablauf der Blutreaktion, Befunde auftreten, die dem vagotonischen Blutbild Faltas direkt entgegengesetzt sind (Verminderung der Eosinophilie des Blutes = Verfasser[44]), polynukleäre Leukozytose = Bardach-Lade[2]), Verfasser[44]).

Zu erwähnen wäre noch die Abhängigkeit der Pilokarpinwirkung von einer bestimmten Höhe der Dosierung. Sehr hohe Dosen hatten im Tierversuch nicht selten eine lähmende Wirkung auf den Parasympathicus mit ausgesprochener Glykosurie.

c) Unspezifische und paradoxe Wirkungen des Atropins. Auf eine initiale Pulsverlangsamung nach Atropininjektion am Tierexperiment haben Roßbach und Fröhlich[81]) aufmerksam gemacht. Sie deuten sie im Sinne einer anfänglichen Vaguserregung. Fr. Kraus[60]). Dehio[21]), Eppinger-Heß[30]) beschreiben sie auch am Menschen. Bauer[3]), bezieht diese Pulsverlangsamung auf eine relativ niedrige Dosierung des Giftes. Nicht selten folgt der anfänglichen Bradycardie eine Tachycardie. Kaufmann-Donath[56]) haben bei sehr genauen Prüfungen die paradoxe Atropinreaktion häufig gefunden und sehen sie sogar als typisches Initialsymptom der Atropinwirkung bei subkutaner Injektion an. Die nach subkutaner Injektion folgende langsame Resorption des Giftes läßt nur kleine Mengen zur Wirksamkeit gelangen (Bradycardie). Die eigentliche Vollwirkung des Atropins dagegen tritt nach ungefähr 20 Minuten ein (Tachycardie), kann aber auch bei gleichmäßiger, sehr langsamer Resorption fehlen. Weitere Beobachtungen über diese eigentümliche Wirkung des Atropins stammen von Lehmann[67]), Wentges[95]) und Verfasser[45]) (als initiales Symptom), dann von Bardach-Lade[2]), die einen Fall beschreiben, bei dem die Bradycardie mehrere Stunden anhielt. Daß die Einwirkung des Atropins auf das Herz überhaupt sehr kompliziert ist, beweist der publizierte Fall von Kaufmann-Donath[56]), bei dem Atropinmengen, die in einer bestimmten Dosierung auf die intakte Organfunktion (Reizbildung) des Herzens lähmend wirkten, auf die erkrankte Funktion (Störung der Reizleitung) in denselben Dosen noch im Sinne einer Erregung Einfluß gewannen. Hier bewirkte also der Zustand des Erfolgsorganes, auf dessen bestimmende Rolle ich noch zurückkommen werde, eine besondere Modifikation der Atropinwirkung.

Ob wir bei der paradoxen Wirkung des Atropins eine primäre Erregung des Vagus annehmen müssen, oder ob wir es im früher besprochenen Sinne mit Erregungsvorgängen in übergeordneten Zentren

zu tun haben (Kaufmann-Donath[56]), läßt sich schwerlich entscheiden. Zentrale Angriffspunkte des Atropins, in erster Linie am Großhirn, sind jedenfalls bekannt (Meyer-Gottlieb[74]).

Wir haben also nach den Injektionen von Atropin beim Menschen nicht allzu selten inverse Wirkungen gerade auf die Schlagfolge des Herzens, während bei der Beurteilung der Intensität der Atropinwirkung in der pharmakologischen Diagnostik das Verhalten der Pulsfrequenz ein wesentlicher Faktor ist. Wir lernen daraus, schon deshalb der Reaktion des Herzens allein keine ausschlaggebende Bedeutung zuzuschreiben.

d) Unspezifische und paradoxe Wirkungen des Adrenalins. Schon im Tierexperiment zeigt die intravenöse Injektion des Adrenalins Einwirkungen auf die Atmung, die vielleicht durch eine direkte Erregung des Adrenalins auf das bulbäre Atemzentrum (Boruttau[15]) oder durch den hohen arteriellen Druck mit folgendem Hirndruck (Biedl[12]) herbeigeführt werden. Im allgemeinen wurde eine Frequenzverminderung und eine Abflachung der Atemzüge beobachtet. Langlois[66]) hat aber bei nichtnarkotisierten Tieren eine hochgradige Polypnoe gesehen. Diese beschleunigte Respiration wird von Bauer[3]) als eines der konstantesten Symptome der Adrenalinwirkung beim Menschen angesehen. Sie war in seinen Untersuchungen meist dann besonders deutlich, wenn die untersuchte Person ganz allgemein erhöht reagierte. Diese Beobachtung und die Befunde Dixons[24]), der eine Steigerung der Reflexerregbarkeit durch direkte Einwirkung des Adrenalins auf das Rückenmark bei Fröschen nachgewiesen hat, veranlassen Bauer[3]) auch, eine zentrale Erregung des bulbären Atemzentrums für die Frequenszunahme der Respiration verantwortlich zu machen. Die Einwirkung des Adrenalins auf die höheren Zentren erklärt nun aber auch die allgemeine Reflexsteigerung bei starker Adrenalininjektion. R. Schmidt[85]) gelang es, scheinbar erloschene Sehnenreflexe der unteren Extremitäten durch Adrenalisierung zu aktivieren. Auch das Auftreten und die Verstärkung des Aschner-Reflexes nach Adrenalin (Bauer[3]), Verfasser[45]) ist im Sinne einer leichteren Bahnung der Reflexe überhaupt zu deuten.

Für die Entstehung des Tremors nach Adrenalin hatte Bauer ebenfalls zentrale Angriffspunkte des Giftes vermutet. Die Frage ist aber keineswegs geklärt. Untersuchungen Boekes[14]) hatten eine sympathische Innervation der quergestreiften Muskulatur wahrscheinlich gemacht und die Hypothese der Tonusregulierung durch den Sympathicus nahegelegt. Auf diese Befunde fußend hat Frank[40]) jüngst den Adrenalintremor durch die Annahme einer erregenden Einwirkung auf die Sympathicusendigungen zu erklären versucht. Er vermutet, daß durch das Adrenalin auf diesem Wege die Erregbarkeit des Muskelsarkoplasmas — „des glatten Muskels innerhalb des quergestreiften" — gesteigert wird, so daß es auf vorher unwirksame Reize anspricht; und er stellt sich dann ein Überspringen der Erregung auf den animal innervierten Fibrillenapparat vor. Mit dieser Erklärung wäre also der

sehr häufige Tremor nach Adrenalin ein echtes Zeichen von einer Erregbarkeitssteigerung im Sympathicusgebiet und könnte nicht mehr als Beweis für die mangelnde Elektivität des Giftes herangezogen werden.

Die tonisierende sympathische Innervation der quergestreiften Muskulatur ist nun aber durch neue Untersuchungen von Negrin y Lopez-von Brücke[76]) und Dusser de Barenne[26]) stark in Zweifel gezogen worden. Auch Frank[41]) hat sich in seiner letzten Veröffentlichung dagegen ausgesprochen und glaubt jetzt Erregungsvorgänge innerhalb des Parasympathicus für einen erhöhten Tonuszustand des quergestreiften Muskels verantwortlich machen zu können, der durch Adrenalin und Atropin prompt zum Schwinden gebracht wird (Schäfer[83]). Wie weit diese Annahme mit der von Frank versuchten Deutung des Adrenalintremors zu vereinen ist, lasse ich dahingestellt*).

Ein anderes interessantes paradoxes Symptom ist die Pulsverlangsamung nach Adrenalininjektion, die auffallenderweise meist mit Erhöhung des Blutdruckes zusammenfällt. Bauer[3]) hat infolgedessen auch in Anlehnung an Biedl und Reiner[13]) einen Teil dieser Fälle eigener Beobachtung und ähnliche Funde von Falta, Newburgh, Nobel[38]) auf die Erhöhung des intrakraniellen Druckes durch die plötzliche Blutdrucksteigerung bezogen. Die elektrocardiographischen Untersuchungen Kahns[54]) an Hunden ergaben ebenfalls nach Adrenalininjektionen Symptome, die sonst auch nach stärkerer Vagusreizung beobachtet werden können. Wir müssen diese Vagusreizung also nach allem als zentral bedingt ansehen. Das zeitlich auffällige Zusammentreffen von Pulsverlangsamung und Emporschnellen des Blutdruckes sowie das Einsetzen der Frequenzzunahme nach Abfall desselben bestätigen diese Auffassung (Verfasser[45]).

Im allgemeinen hat das Adrenalin trotz der sympathischen Innervation der Schweißdrüsen auf die Schweißbildung keine Wirkung (Biedl[12]), Meyer-Gottlieb[74]). Eine in diesem Sinne paradoxe Reaktion als Hyperhydrosis konnte Bauer[3]) in 3 Fällen nachweisen. Sie ist auch sonst nicht gerade häufig. R. Schmidt[85]) erwähnt sie, ebenso Wentges[95]), Bardach-Lade[2]) und Verfasser[45]).

Endlich sei noch darauf aufmerksam gemacht, daß bei der sub-

*) Während der Korrektur dieser Abhandlung ist eine ausführliche Darstellung der Anatomie und Physiologie des vegetativen Nervensystemsvon L. R. Müller gemeinsam mit anderen Autoren in Buchform erschienen (Das vegetative Nervensystem, Julius Springer 1920). L. R. Müller stellt darin ebenfalls die Innervation der quergestreiften Skelettmuskulatur durch des vegetative Nervensystem und die Entstehung des Adrenalintremors durch Sympathicuserregung in Frage (S. 259—261).

Im allgemeinen befinde ich mich mit meiner Schilderung, soweit sie anatomische und physiologische Fragen streift, mit dem Autor, wie ich sehe, in Übereinstimmung; aber auch darin, daß wir in den Problemen der Pathologie des vegetativen Nervensystems bei der geringen Kenntnis wichtiger Kardinalfragen nicht vorsichtig genug sein können. Auf einige Punkte in der Darstellung L. R. Müllers werde ich noch durch Fußnoten zurückkommen.

cutanen Injektion für die Resorptionsbedingung des Adrenalins besondere Schwierigkeiten bestehen, weil wir an der Applikationsstelle eine lokale Konstruktion der Gefäße erhalten (Biedl[12]). Auf diese Weise wird von Biedl auch der geringe Einfluß subcutaner Adrenalininjektionen auf den Blutdruck im Tierexperiment erklärt. Es liegt auf der Hand, daß die individuellen Resultate der Adrenalinwirkung beim Menschen, bei dem eigentlich nur die subcutane Methode in Betracht kommen kann, zum Teil wenigstens auf derartige Verschiedenheiten der Resorptionsschnelligkeit zurückgeführt werden könnten. Die Ergebnisse der W. Straubschen Schule sprechen in dieser Hinsicht eine deutliche Sprache. W. Straub[88]) berechnet, daß ungefähr nur 6 Proz. der subcutan eingeführten Menge überhaupt zur Wirkung gelangt, während 94 Proz. zerstört wird. Die Wirkungen des Adrenalins werden im Experiment durch die Quantität des in das Blut übertretenden Giftes beherrscht (W. Straub[88]). Die Zerstörung des resorbierten Adrenalins im Blute des Warmblüterorganismus geht mit dem Absinken der Blutdrucksteigerung parallel. Sobald der Druck zur Norm zurückgekehrt ist, enthält das Blut genau die gleiche Menge Adrenalin wie vor der Injektion; das gesamte zugeführte Adrenalin ist aus dem Kreislauf verschwunden (Trendelenburg[89]).

Bei intravenöser Injektion ist die Einflußgeschwindigkeit für die Wirkung des Adrenalins maßgebend. Seine blutdrucksteigernde Wirkung wächst mit der Einflußgeschwindigkeit (Kretschmer[61]); zu jeder Einflußgeschwindigkeit einer Adrenalinlösung von gegebener Konzentration gehören Glykosurien, die in gleichen Zeiten gleiche Mengen von Zucker liefern (H. Ritzmann[80]). Dasselbe gilt für die Hyperglykämie nach intravenösen Adrenalininjektionen (Gramenitzki[46]).

e) Die Lehren aus der mangelnden Elektivität der Gifte. Betrachten wir alle diese Abweichungen der Giftwirkung von den supponierten spezifischen Angriffspunkten an den beiden Hauptabschnitten des vegetativen Nervensystems, so fallen zwei Haupttypen unspezifischer Reaktion auf. Erstens haben wir es mit einer direkten paradoxen Erscheinung zu tun, die zum Teil wenigstens aus der Dosierung zu erklären ist (Atropin). Die Dosierung haben wir nicht vollständig in der Hand, da die Resorptionsgeschwindigkeit nach subcutanen Injektionen unkontrollierbare Momente in sich trägt. Oder die paradoxe Reaktion kann ein Ausdruck sein einer Umstimmung des erkrankten Erfolgsorganes. Zweitens sind es Erregungsvorgänge im Gehirn und Rückenmark aus zentralen Angriffspunkten der Gifte, die besondere Symptome bieten oder in einem entgegengesetzten Sinne die Erfolgsorgane beeinflussen und so die eigentliche spezifische Reaktion trüben können. Dabei möchten wir die Frage der Innervation der Schweißdrüsen noch ungeklärt lassen und ihre Reaktion auf Pilokarpin als eine bemerkenswerte Ausnahme bezeichnen, ohne daraus Schlüsse zu ziehen.

Lewandowsky[70]) hatte daher mit besonderer Bewertung der mangelnden Spezifität der zur Diagnostik herangezogenen Gifte innerhalb des vegetativen Nervensystems die Bezeichnung pilokarpino-

philes und adrenophiles System vorgeschlagen und damit notwendigerweise alle Folgerungen von Eppinger und Heß abgelehnt. Denn es fehlt bei ganz konsequenter Durchführung dieses Standpunktes jede Möglichkeit einer diagnostischen Lokalisation von Erregungsschwankungen innerhalb des vegetativen Nervensystems. Bauer nimmt einen weniger schroffen Standpunkt ein und spricht von einer gewissen Einschränkung der Annahme einer spezifischen Tropie der Pharmaka dem sympathischen und parasympathischen System gegenüber. Ich[45]) selbst habe versucht, einen mittleren Standpunkt wenigstens soweit zu finden, daß eine Lokalisation von Erregungsschwankungen innerhalb eines der beiden Hauptabschnitte des vegetativen Nervensystems bei der pharmakologischen Diagnostik nur dann möglich ist, wenn wir eine deutliche Übereinstimmung zwischen physiologischem Reizeffekt und pharmakologischer Wirkung erkennen. Wenn auch die pharmakologische Differenzierung des vegetativen Nervensystems sich nicht völlig mit dem anatomischen-entwicklungsgeschichtlichen physiologischen System deckt (Lewandowsky[71]), Bauer[3]), so müssen wenigstens die Reaktionen festgehalten werden, in denen eine Übereinstimmung gesichert ist.

2. Das Tonusproblem innerhalb des vegetativen Nervensystems.

a) Erfolgsorgan und Tonusantagonismus.

Eigenleben des Erfolgsorganes. Das Tonusproblem der vegetativen Erfolgsorgane ist außerordentlich verwickelt. R. Schmidt[85]) hat dargelegt, wie verschiedenartig die Faktoren sind, welche den Tonuszustand eines Organes bestimmen können, zumal wir beim höheren Tiere mit einer besonders starken dezentralisierenden Tendenz für das Leben der einzelnen Organe innerhalb des Organismus rechnen müssen. Es ist zwar höchst wahrscheinlich, daß Produkte der inneren Sekretion durch ihre kontinuierliche Form der Absonderung dazu beitragen, den Tonuszustand glattmuskeliger Organe aufrechtzuerhalten (v. Tschermak[91]). Es ist aber fraglich, ob dieser Vorgang allein auf dem Wege über das vegetative Nervensystem stattfindet, oder ob die Hormone nicht durch ihre vielleicht teilweisen myogenen Affinitäten (R. Schmidt[85]), v. Tschermak[90]) unmittelbar Einfluß gewinnen.

Weiterhin läßt die Theorie des tonischen Antagonismus von Eppinger und Heß den Autotonus der Organe unberücksichtigt, von dem seine jeweilige Anspruchsfähigkeit abhängig sein kann (R. Schmidt[85]). Es liegt im Bereich der Möglichkeit, daß dieser Plasmatonus auf extraneuralem Wege durch Hormone und Stoffwechselprodukte beeinflußt wird (R. Schmidt[85]). Gesichert ist die tonisierende Wirkung bestimmter Ionenkonzentrationen im Blute auf das Herz (v. Tschermak[91]). Weiterhin müssen wir damit rechnen, daß in hochdifferenzierten Organen diese Tonisierungsvorgänge eine weitgehende Dezentralisierung erfahren haben, daß durch das Binnennervensystem in selbständiger Weise der Tonuszustand des Organes

geleitet wird*). R. Schmidt[85]) führt als Stütze hierzu mit Recht an, daß dort, wo wir abnorme Erscheinungen einer Tonussteigerung glattmuskeliger Organe haben, diese sich meist nur auf ein Organ beschränken (Pylorospasmus, Asthma).

Auch bei der Annahme, daß die Produkte der inneren Sekretion auf dem Wege über das vegetative Nervensystem eine tonisierende Wirkung auf die glattmuskeligen Organe haben, ist es bei ihrer komplizierten Wirkungsweise recht unwahrscheinlich, daß sich diese derartig schematisiert in einem ausgeprägten Antagonismus äußert. Falta[35] spricht von der elektiven Affinität aller Hormone zu bestimmten Teilen des Vagus oder Sympathicus, die es immer ausschließt, daß durch ein Blutdrüsensekret die ganze sympathische oder parasympathische Gruppe beeinflußt wird.

Diese Tatsache war es auch, die Eppinger unter Festhalten an den Begriff der „allgemeinen Vagotonie" für einzelne Fälle auch eine „lokale Vagotonie" (Tonussteigerung nur in einzelnen Ästen des Parasympathicus) vermuten ließ. Seine Annahme hat aber hier nur eine ausgesprochen hypothetische Formulierung. Sie ist auch dem Beweis schon dadurch nicht zugänglich, weil die lokalen Tonusschwankungen im Parasympathicus ganz besonders nicht von den Bedingungen zu trennen sind, die in den Erfolgsorganen selbst liegen.

Alle diese Erwägungen lassen also eine derartig zentralisierte Leitung und Bestimmung des Tonus der einzelnen Erfolgsorgane, wie es die Theorie des tonischen Antagonismus voraussetzt, zu schematisiert erscheinen und beweisen, daß Tonusschwankungen, die sich in den Erfolgsorganen äußern, nicht unbedingt Erregungszustände des vegetativen Nervensystems zur Ursache haben müssen.

Es ist ein Verdienst Bauers[3]), hervorgehoben zu haben, daß dieses teilweise Eigenleben der Erfolgsorgane für die Beurteilung der pharmakologischen Diagnostik besondere Schwierigkeiten bietet. Denn auch die pharmakologische Ansprechbarkeit der einzelnen Organe ist zum Teil wenigstens durch ihren Eigentonus und durch die Erregungsschwankungen innerhalb ihres Binnennervensystems bedingt. Auf diese Weise erklärt Bauer die häufige Dissoziation der Wirkungen der für die pharmakologische Diagnostik gebräuchlichen Gifte.

Besonders lehrreich dafür sind seine Erörterungen über die Kompliziertheit der sich im Gefäßsystem abspielenden Reaktionen nach Adrenalininjektionen. Wir erhalten nach Adrenalin keineswegs eine allgemeine Kontraktion der gesamten Gefäßmuskulatur; sie beschränkt sich nur auf einige für den Effekt der Blutdrucksteigerung besonders maßgebende Bezirke (Splanchnicusgebiet). Die Gefäße der Extremitäten, des Gehirns, der Netzhaut, der Lunge, ganz besonders auch die

---

*) L. R. Müller hat die an und in den Wandungen der Hohlorgane befindlichen Nervenplexus und Ganglienzellen unter der einheitliehen Bezeichnung „juxta und intramurales System" zusammengefaßt und schreibt diesem 3. Abschnitt des vegetativen Nervensystems eine ziemlich selbständige Bedeutung zu (Das vegative Nervensystem, Julius Springer 1920). Vgl. zu dieser Frage auch die in derselben Darstellung gegebenen Erörterungen über das intramurale Nervensystem des Herzens von W. Glaser (S. 111 bis 112) und über das Binnennervensystem des Ösophagus von R. Greving (S. 125 bis 126).

Coronargefäße (Biedl[12]) reagieren entweder sogar entgegengesetzt mit einer Dilatation oder werden gar nicht beeinflußt. Die durch die Adrenalinwirkung zugleich verstärkte Herzleistung hat nach Bauer eine weitere passive Dilatation dieser zuletzt genannten Gefäßgebiete zur Folge, mit dem gar nicht seltenen Erfolg einer Überkompensierung der Blutdrucksteigerung, also mit einer folgenden Blutdrucksenkung. Es ist also nicht verwunderlich, daß bei diesem komplizierten Mechanismus die blutdrucksteigernde Wirkung des Adrenalins nach verschiedenen Injektionen bei demselben Individuum in ihrer Intensität schwanken kann. Dazu kommt noch, daß selbst das auf Adrenalin mit Kontraktion antwortende Gefäßgebiet die Neigung einer reaktiven Dilatation hat, welche von Bauer und Fröhlich[7]) mit einer gleichzeitigen Einwirkung des Adrenalins auch auf die Vasodilatatoren verknüpft wird. Auch diese ist, je nach dem Zustand in der Gefäßmuskulatur, in ihrer Intensität verschieden ausgeprägt.

In noch höherem Maße bestimmen abnorme Konstitutionen und organische Erkrankungen des Erfolgsorganes ganz allgemein seine Ansprechbarkeit.

A. Hoffmann[52]) erwähnt die erhöhte Neigung zur respiratorischen Ahrythmie bei organisch erkranktem Herzen, Jenny[53]) die Verstärkung des Aschner-Reflexes beim Diphtherieherzen. Schiff-Epstein[84]) bringen das Fehlen der Blutdrucksteigerung nach Adrenalin bei einer Anzahl von Kindern in Verbindung mit einer funktionellen Minderwertigkeit des Gefäßsystems. Wenckebach[93, 94]) sieht im gesteigerten Ausfall des Czermakschen Vagusdruckversuchs bei Herzinsuffizienz ein signum mali ominis. Ich[45]) habe häufig bei herzkranken Kindern eine gesteigerte Reaktion des erkrankten Erfolgsorganes den Giften gegenüber gefunden, die diagnostisch von Bedeutung sein könnte. Weiterhin sah ich Fälle mit häufig rezidivierenden Magenerkrankungen, die auf alle zugeführten Prüfungsgifte in dem erkrankten Erfolgsorgan erhöht reagierten (Erbrechen, Magenkrämpfe). Ähnliches hat auch Bauer[3]) gesehen. Bei asthmatischen Kindern brachten mir solche Beobachtungen über das ätiologische Interesse heraus therapeutischen Gewinn. Auch elektrocardiographische Untersuchungen von Kleemann[57]) zeigen auffallende Effekte des Vagusdrucks fast nur am kranken Herzen. Die Erkrankung des Erfolgsorganes soll nicht nur eine einfache gesteigerte Ansprechbarkeit den verschiedenen Giften gegenüber zur Folge haben. sondern sogar auch ihren Wirkungscharakter verändern (Bauer[3]).

Dieses Eigenleben des Erfolgsorganes selbst zwingt uns bei der Beurteilung der pharmakologischen Methoden zu besonderer Vorsicht. Eine sehr starke Reaktion eines Organes braucht also nicht ein Ausdruck einer gesteigerten Reizbarkeit oder gar einer Hypertonie im Sympathicus oder Parasympathicus zu sein. Die Methode verlangt daher eine intensive, gleichzeitige und gleichsinnige Reaktion mehrerer vegetativer Organe nebeneinander, wenn sie die positive Diagnose in der Richtung einer erhöhten Ansprechbarkeit eines Hauptabschnittes des vegetativen Nervensystems stellen will.

Dresel[25]), der allein die Form der Blutdruckveränderung nach Adrenalininjektionen als Gradmesser für den Vago- oder Sympathicotonus herangezogen hat, ist deshalb auch von Bauer[5]) in seinen Schlüssen abgelehnt worden. Ein ähnliches Wagnis bedeutet es. meines Erachtens nur aus dem positiven Ausfall der Loewyschen Reaktion einen definitiven Schluß auf den Zustand des vegetativen Nervensystems zu ziehen, wie es Berend-Tezner[9]), Boschan[16]) und Hirschfeld[51]) bei den Intoxikationen der Säuglinge getan haben. Schon die Theorie der Adrenalinmydriasis bei der Loewyschen Reaktion ist sehr hypothetisch. H. Straub[86]) führt die durch die Exstirpation des Ganglion cerv. sup. entstandene Adrenalinmydriasis teilweise auf erhöhte Resorptionsfähigkeit des Adrenalins durch die Dilatation der Gefäße zurück. Cords[19]) gelangt vom ophthalmologischen Standpunkt zu der Überzeugung, daß der positive Ausfall der Loewyschen Reaktion seine Ursache in veränderten Resorptionsbedingungen der Hornhaut haben kann. Da bei der Intoxikation der Säuglinge die Resorptionsfähigkeit der Gewebe verändert wird, ist der obige Einwurf doppelt zu berücksichtigen (Verfasser[45]).

Dasselbe muß von allen pharmakologischen Funktionsprüfungen gesagt werden, welche die Beobachtungen der Reaktionen nur auf ein Organ oder eine Organfunktion beschränken (Untersuchungen von Mogwitz[75]) über die Adrenalinhyperglykämie, von Krasnogorski[59]) über die Beeinflussung der Ekzeme exsudativer Kinder durch Atropin).

Erfolgsorgan und Psyche. Die klinischen Stigmata des vegetativen Nervensystems müßten nach den Anschauungen von Eppinger und Heß bei den einzelnen Individuen je nach ihrer vagotonischen oder sympathicotonischen Disposition rein zum Ausdruck gelangen. Da die Tonuslehre der Autoren diese beiden sich antagonistisch verhaltenden Tonusanomalien des vegetativen Nervensystems scharf hervorhebt und jede „Mischung“ folgerichtig ablehnen muß (Ausnahmen haben sie später bei Geisteskranken und bei einer besonderen Form des Basedows mit psychischen Erregungen anerkannt), so sind die Befunde mit gleichzeitigem Vorkommen beider Formen von Stigmen für die Kritik ihrer Hypothese von besonderem Gewicht.

Die in Betracht kommenden Stigmata des veränderten vegetativen Nervensystems führe ich zum Verständnis der folgenden Betrachtung kurz an: Für die Sympathicotonie sollen charakteristisch sein: Tremor der Hände, Tachycardie, trockne Augen, Protrusio bulbi, das Möbius-Symptom, Neigung zur Hyperthermie, Haarausfall, alimentäre Glykosurie, Anazidität. Für die Vagotonie = Bradycardie mit subjektiven Herzbeschwerden und Pulsarythmien, respiratorische Arythmien, Dermographismus, Schweiße, Salivation, Blähhals, Akkomodations- und Konvergenzkrämpfe, Hyperacidität mit Magenbeschwerden, Eosinophilie, weite Lidspalte, Glanzauge, das Gräfe-Symptom, starke Thränensekretion. Diarrhöen.

Es ist nach dem Vorausgegangenen klar, daß ein Zusammentreffen vagotonischer und sympathicotonischer Stigmata schon allein durch abnorme Tonussteigerung innerhalb der einzelnen Erfolgsorgane unabhängig von dem Zentralnervensystem erklärt werden kann. Aber auch die

psychische Beeinflussung des Erfolgsorganes muß für diese Erscheinung herangezogen werden. Besteht doch ein ausgesprochener psycho-physischer Parallelismus innerhalb des Organismus, so daß die Reaktionen der vegetativen Erfolgsorgane als ein Spiegel der Schwankungen unseres Bewußtseins betrachtet werden können (Higier[50]).

Für diese nahe Verknüpfung von Erfolgsorgan und Psyche sind die Befunde zentraler Projektionsfelder der glattmuskeligen Organe in der Hirnrinde (Lewandowsky[71]), Bechterew*) eine beträchtliche Stütze. Es ist sehr wahrscheinlich, daß gerade durch eine derartige direkte Verbindung von Gehirn und Erfolgsorgan das gleichzeitige Auftreten von Stigmen vagotonischen und sympathicotonischen Charakters bei demselben Individuum innerhalb des Krankheitsbildes der Psychoneurosen (Lewandowsky[71]), Verfasser[45]) bedingt sein kann**). Die vagotonischen und sympathicotonischen Stigmata sind in der Mehrzahl der Fälle häufig wechselnde und vielgestaltige Symptome der zentralen Neurose (Verfasser[45]) oder sie sind eine Begleiterscheinung der das Wesen der Neurose ausmachenden psychischen Vorgänge (Lewandowsky[71]). Die gesteigerte Einflußnahme der Psyche bei den zentralen Neurosen auf die vegetativen Erfolgsorgane lassen es daher ähnlich wie das vorher erwähnte Eigenleben des Organes nicht zu, auf Grund der vegetativen Stigmata eine periphere Neurose des visceralen Nervensystems isoliert herauszuheben, wie es Eppinger tut, trotzdem er die Vergesellschaftung der Vagotonie mit der zentralen Neurose zugibt. (Verfasser[45]), Wenckebach[94]) betont denn auch, daß z. B. die respiratorische Arhythmie, die als vagotonisches Stigma eine besondere Rolle spielt, nicht einfach als Ausdruck einer erhöhten Vaguslabilität oder gar eines gesteigerten Vagotonus angesehen werden darf. Denn der Zustand der Psyche und des Endorganes sind von ähnlichem Einfluß auf das Zustandekommen dieses Reflexes, wie die Vorgänge im Reflexbogen selbst. Wenckebach[94]) weist dabei auf das häufige Fehlen dieser Erscheinung gerade bei der beginnenden Meningitis oder beim Tumor cerebri hin, bei denen die Vagushypertonie gesichert ist. Dasselbe gilt nun aber auch von den anderen Herzreflexen, die als Czermakscher Vagusdruckversuch, Aschnerscher Bulbusdruckversuch und Erbenscher Hockversuch bekannt sind. Jenny[53]) hat den Aschner-Reflex im Kindesalter überaus häufig gefunden und ihn gerade bei der beginnenden Meningitis vermißt. Die hochbedeutsamen Untersuchungen von Wiersma[96]) über

*) Folia neurobiologica 1908, 2.

) Von L. R. Müller (Stand der Lehre vom Sympathicus. Deutsche Zeitschr. f. Nervenkrankh. **45, 1912 und das vegetative Nervensystem, Springer 1920) werden die kortikalen Zentren für vegetative Funktionen zwar als nicht bewiesen abgelehnt. L. R. Müller betont aber überall den Einfluß von Stimmungen und Gemütsbewegungen auf die vegetativen Erfolgsorgane. Er stellt sich vor, daß die den einzelnen Stimmungen entsprechende Änderung der allgemeinen Erregungsfähigkeit (Biotonus) der Großhirnrinde sich auch dem übrigen Gehirn, der medulla oblongata und dem Rückenmark mitteilt und auf diesem Wege auf die vegetativen Zentren im Zwischenhirn (Karplus und Kreidl[65]), im verlängerten Mark und im Rückenmark einwirken kann.

die Abhängigkeit der Schlagfolge des Herzens und der respiratorischen Arhythmie von Bewußtseinszuständen beweisen besonders scharf den bestimmenden Einfluß der Psyche auf die Reaktionsfähigkeit des Erfolgsorganes. Patienten mit niedrigem Bewußtseinsgrade zeigen das Phänomen der respiratorischen Arhythmie in hochgradiger Ausprägung. Wird die Aufmerksamkeit stärker abgelenkt, tritt der Pulsus irregularis respiratorius auf, zusammen mit einer Verlangsammung des Herzschlages: findet dagegen eine Konzentration der Gedanken statt, so verschwindet die Arhythmie und die Schlagfolge des Herzens nimmt zu. Also nicht nur eine periphere Reizerscheinung innerhalb des Sympathicus kann mit der Frequenzzunahme des Pulses den Atemreflex aufheben, sondern jede Beschleunigung des Pulses, auch die psychogene, hat denselben Effekt zur Folge. Infolgedessen warnt Wenckebach[94]) vor der Überschätzung des Atropinversuches (Dehio[21]) als diagnostisches Hilfsmittel zur Annahme einer Tonussteigerung im Herzvagus. Hierzu habe ich eine Anzahl von Fällen veröffentlicht, die sehr deutlich diese Ansicht Wenckebachs bestätigen und den Wert des Atropinversuches stark herabsetzen.

Wiersma[96]) hat weiterhin gezeigt, daß Melancholiker mit intensiver psychischer Tätigkeit einen auffallend regelmäßigen Puls haben, während Neurastheniker infolge ihrer leichten psychischen Ablenkbarkeit zur stärkeren Ausprägung dieses Atemreflexes neigen. Aus diesem Grunde ist es auch verständlich, daß die respiratorische Arhythmie sich ganz besonders im kindlichen Alter zeigt (Mackenzie[72]), Wenckebach[94]), Verfasser[45]) und bei nervösen Kindern eine Steigerung erfährt (Hamburger[47]).

So bedeutet die Abhängigkeit des Erfolgsorganes von den psychischen Schwankungen eine weitere Erschwerung auch in der pharmakologischen Diagnostik. Dazu kommt noch, daß die einzelnen Gifte, wie schon erwähnt, zentrale Affinitäten haben, die durch Erregung der Hirnrinde die peripheren Wirkungen paralysieren können.

Es ist klar, daß dieser psychogene Faktor in der Ansprechbarkeit der Erfolgsorgane besonders bei den Psychoneurosen eine Steigerung erfahren muß, die auch in der pharmakologischen Diagnostik zum Ausdruck gelangen kann. So habe ich[45]) denn auch bei der zentralen Neurose und der neuropathischen Konstitution ganz allgemein eine erhöhte Ansprechbarkeit auf die Gifte beobachtet, die sich in ihrem Charakter meist nicht in der Richtung der Theorie des tonischen Antagonismus bewegte. Echte „vagotonische“ und „sympathicotonische“ Reaktionen fand ich selten. Dagegen war das hervorstechendste Ergebnis der pharmakologischen Funktionsprüfung bei der zentralen Neurose die Beobachtung fließender Übergänge in den Reaktionen des vegetativen Nervensystems von einseitiger Reizbarkeit in einem System bis zu gleichmäßig ausgeprägten Reaktionen innerhalb beider Systeme. Schon aus diesem Grunde würde es sehr künstlich erscheinen, Reaktionen einiger vegetativer Erfolgsorgane, z. B. im Sinne einer Reizung des Parasympathicus, von den „gemischten“ Reaktionen

abzutrennen und sie als Ausdruck einer Tonussteigerung des ganzen Parasympathicus mit antagonistischem Charakter dem Sympathicustonus gegenüber (Vagotonie) zu betrachten.

Weiterhin gibt uns diese allgemeine Ansprechbarkeit der Erfolgsorgane auf die Prüfungsgifte bei den zentralen Neurosen die Anregung, auch den Ausfall der Reaktionen bei anderen Erkrankungen vorsichtig zu bewerten. Es ist z. B. möglich, daß Tuberkulöse nicht deshalb in ihrem vegetativen Nervensystem abnorm reagieren, nicht deshalb „Vagotoniker" sind, weil das tuberkulöse Gift eine elektive Wirkung auf das chromaffine System hat — wie Eppinger und Heß wollen —, sondern weil es sich dann um eine nicht seltene Kombination von zentraler Neurose mit dieser Erkrankung auf gemeinsamem degenerativen Boden handelt, wie ich a. a. O. dargelegt habe.

Ähnliches gilt in noch höherem Maße von der exsudativen Diathese der Kinder, bei der ich ebenfalls eine stärkere Empfänglichkeit der Erfolgsorgane gegen die zur pharmakologischen Diagnostik herangezogenen Gifte nachgewiesen habe. Auch hier wurden alle Übergänge gemischter und einseitiger Reaktionen, wie bei der zentralen Neurose gefunden, so daß die Empfindlichkeit der Kinder mit exsudativer Diathese ebenfalls infolge der häufigen Vergesellschaftung mit der Neuropathie erklärt werden kann (Verfasser[45]). Damit muß die ätiologische Auffassung der exsudativen Diathese als eine Form der kindlichen Vagotonie (Eppinger und Heß[31]), Krasnogorski[59]) m. E. endgültig aufgegeben werden.

Mit ähnlich komplizierenden Faktoren muß die pharmakologische Diagnostik auch in der Beurteilung der Reaktionen der Erfolgsorgane bei den Blutdrüsenerkrankungen rechnen. Es wäre zweifellos ein sehr großer Fortschritt, wenn es uns gelänge, durch die Anwendung der Pharmaka, die ja hormonähnliche Wirkung haben, den Ausfall oder die Überproduktion eines Hormons durch spezifische Reaktionen des vegetativen Nervensystems erkennen zu können. Faltas Untersuchungen bei Myxödem, bei der Addisonschen Krankheit und der Erwachsenentetanie[39]) geben nach dieser Richtung ermunternde Resultate. Neben anderen Faktoren, die in der elektiven Affinität der Hormone bestimmten Erfolgsorganen gegenüber bestehen (Falta[35]) und in dem pluriglandulären Charakter vieler Blutdrüsenerkrankungen bedingt sind, kompliziert aber auch hier wieder das Verhalten der Psyche und ihre bestimmende Rolle bei der Reaktion der Erfolgsorgane die Beurteilung der Ergebnisse.

Eppinger[29]) hat schon bei der Basedowschen Krankheit die Entdeckung gemacht, daß die Kranken ganz verschieden auf die Zufuhr der Pharmaka reagieren, und daß bei ihnen der Tonusantagonismus innerhalb des vegetativen Nervensystems gar nicht so selten eine Durchbrechung erfährt. Pilocarpin und Adrenalin können Wirkungen gleicher Intensität haben. Eppinger[29]), der den Begriff des vagotonischen und sympathicotonischen Basedow noch aufrechterhält, gelangt hier mit seiner Erklärung in Bahnen, die seine Lehre gefährden.

Er glaubt nämlich, in Anlehnung an seine Untersuchungen mit Plötzl[32] und Heß bei Geisteskrankheiten, daß der Zustand der Psyche beim Basedow für die Durchbrechung des Tonusantagonismus eine Rolle spielt. Nach ihm sollen die psychisch besonders erregten Kranken die den Tonusantagonismus ausschaltende gleichzeitige Kombination vagotonischer und sympathicotonischer Stigmata häufig aufgewiesen haben.

Übrigens müssen auch die Blutdrüsen als vegetative Erfolgsorgane aufgefaßt werden (Bauer[3]) und erliegen dadurch in ihrer Funktion wiederum psychischen Einflüssen. Bauer hat dafür das Krankheitsbild der Blutdrüsenneurose aufgestellt. Eine derartige sekundäre neurogene Anomalie der Blutdrüsensekretion bietet der pharmakologischen Diagnostik gehäufte Schwierigkeiten. Psychische Erregungen mit ihrer Einflußnahme auf dieselben vegetativen Erfolgsorgane, aus deren Reaktionen wir uns bei der Injektion der Pharmaka ein Bild von dem Charakter und der Intensität der Einwirkungen der Hormone auf das vegetative Nervensystem verschaffen wollen, erstrecken sich auf die Blutdrüsen selbst und modifizieren deren sekretorische Funktion (Verfasser[45]).

Zum Schluß muß ich noch den begründeten Einwurf von R. Schmidt[85]) gegen die einfachen Vorstellungen der Tonusverhältnisse innerhalb des vegetativen Nervensystems erwähnen. Der Autor weist darauf hin, daß die polyvalenten Funktionen des Herzens (Schlagfrequenz, Kontraktionsstärke, Leitungsvermögen usw.) ihre tonisierenden Einflüsse wahrscheinlich durch gesonderte Vagusfasern erhalten, daß es sich also hier um eine Summierung von Tonisierungsvorgängen handelt, die nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ durch pharmakologische Beeinflussung geändert werden kann.

b) Der Begriff der reizbaren Schwäche.

Von Bergmann hat zuerst darauf hingewiesen, daß für den Zustand erhöhter Reizbarkeit innerhalb eines Abschnittes des vegetativen Nervensystems keineswegs eine Hypertonie gefordert werden muß. Zwischen Tonisiertsein und Reizbarkeit besteht ganz allgemein biologisch keine wechselseitige Verknüpfung (R. Schmidt[85]), so daß auch unter Umständen detonisierende Einflüsse eine erhöhte Ansprechsfähigkeit zur Folge haben können. Diese Erscheinung wird gut mit dem Ausdruck der reizbaren Schwäche bezeichnet. Es ist also möglich, daß auch innerhalb des vegetativen Nervensystems eine derartige reizbare Schwäche bestehen kann, die durch die pharmakologische Diagnostik zum Ausdruck kommt. So haben Berend und Tezner[9]) die Zirkulationsstörung bei der Toxikose der Säuglinge (Cholera infantum) auf pathologisch-anatomischer Basis mit einer Hypotonie des kranialen Abschnittes des Sympathicussystems in Verbindung gebracht und Boschan[16]), H. Hirschfeld[51]) konnten in der Mehrzahl der Fälle von Intoxikation des Säuglings eine erhöhte Reizbarkeit des Sympathicus durch die Loewysche Reaktion wenigstens annähernd wahrscheinlich machen.

Wir müssen also bei der Deutung der Ergebnisse der pharmakologischen Methode erhöhte Reaktion auf die Injektion eines Pharmakons schon aus diesem Grunde nur mit dem Begriff der erhöhten Reizbarkeit identifizieren und die Vorstellung des erhöhten Tonus als Ursache dieser fallen lassen (Petren-Thorling[78]), R. Schmidt[85]).

c) Die Ergebnisse der pharmakologischen Diagnostik und der Tonusantagonismus.

Nach allen diesen Beobachtungen ist es nicht verwunderlich, daß ganz allgemein die Ergebnisse der pharmakologischen Diagnostik fast übereinstimmend die Voraussetzung der Annahme des schematischen Tonusantagonismus innerhalb des vegetativen Nervensystems, der pharmakologisch zur Geltung kommen soll, verneinen.

Es zeigte sich, daß die obenerwähnten Versuche am Hunde von Eppinger, Falta und Rudinger[33]), die die experimentelle Grundlage für diese Hypothese abgaben, von den Forschern selbst am Kaninchen wiederholt ganz anders, ja direkt entgegengesetzt abliefen. Falta, Newburgh und Nobel[38]) führten dieselben Versuche beim Menschen aus und konnten ähnliche Beispiele des pharmakologischen Antagonismus innerhalb des vegetativen Nervensystems nachweisen. Während Eppinger die Tierversuche als Beweis seiner Theorie und als Ausgangspunkt der Schöpfung der Vagotonie nahm, sind diese Forscher mit ihren Schlüssen zurückhaltender. Sie sagen, daß es „häufig“ gelingt, bei Individuen, die auf Adrenalin nicht mit Glykosurie antworten, durch Vorbehandlung mit Atropin deutliche Glykosurie zu erzeugen; oder es gelingt „in gewissen Fällen“, die Adrenalinglykosurie durch vorherige Darreichung von Pilocarpin zu verhindern. Experimente von Frank und Isaak*) an Hunden haben denn auch die Regelmäßigkeit derartiger Reaktionen verneint. Es gelang ihnen nicht, trotz vorsichtiger Austitrierung, die Adrenalinglykosurie durch Cholin oder Pilocarpin zu verhindern. Sie beobachteten im Gegenteil auch eine Steigerung der Glykosurie durch Pilocarpin. Frank hat noch durch Blutzuckerbestimmungen, die den komplizierenden Faktor der Niere während der Versuche ausschalten, seine Befunde gesichert. Cholin und Pilocarpin waren auch ohne hemmenden Einfluß auf die Adrenalin-Hyperglykämie. Der Autor schließt daraus, daß gerade der Ausfall der Adrenalinprobe auf die Glykosurie oder Hyperglykämie für den Nachweis eines vagotonischen Zustandes ohne Bedeutung sei. Die Ergebnisse von Mogwitz[75]) in seinen Blutzuckeruntersuchungen an Kindern stimmen mit denen Franks genau überein.

Zu diesen widersprechend lautenden Nachprüfungen der Grundlage der Tonuslehre treten weitere Veröffentlichungen, die bei ihrer großen Anzahl und ihren fast gleichlautenden Ergebnissen von entscheidender Bedeutung sind.

Fast alle Autoren, die sich mit dieser Methode beschäftigt haben,

*) Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 7. 1909.

stellen nämlich fest, daß ganz im allgemeinen das pharmakologische Gesetz nicht besteht, das die Vorstellung des Tonusantagonismus zur Grundlage hat. Es gibt in der Mehrzahl adrenalinempfindliche Menschen, die gleichzeitig auf Pilocarpin empfindlich sind und umgekehrt (Falta-Kahn[39]), Petren-Thorling[78]), Bauer[3]), Sardemann[82]), Wentges[95]), Lehmann[67]). Faber-Schon[34]), Eckert[27]), Viereck[92]), Bardach-Lade[2]), Klieneberger[58]), Petri[79]), Bergmann[11]), Curschmann[20]), Cassierer[48]), Verfasser[45]). Weiterhin gehen die Wirkungen des Atropins und Pilocarpins nicht immer parallel (Petren-Thorling[78]), Bardach-Lade[2]), Bergmannn[12]), Curschmann[20]), Verfasser[45]). Alle diese Autoren sind zu der Feststellung gelangt, daß eine wirklich einseitige Reaktion in dem einen oder anderen System eher zu den Ausnahmen gehört und absolut nicht mit klinischen, vagotonischen oder sympathicotonischen Stigmen verbunden sein muß.

IV. Zusammenfassung.

Die kurze Zusammenfassung der Darstellung findet folgende Formulierung:

Die pharmakologische Funktionsprüfung ist ganz im allgemeinen nicht dazu geeignet, eine Lösung in der Problemstellung von Eppinger und Heß zu geben, da die Grundlagen, auf der sie beruht, nicht zu Recht bestehen.

Die Elektivität der zur Diagnostik benutzten Gifte auf die Endverzweigungen des vegetativen Nervensystems ist beim Menschen nicht derartig ausgeprägt, daß sie eine scharfe pharmakologische Differenzierung der beiden Hauptabschnitte desselben gestattet.

Aber auch die Vorstellung von dem Tonusantagonismus des Sympathicus und des Parasympathicus in der von Eppinger herausgearbeiteten Form und seine pharmakologische Aufdeckung muß fallen gelassen werden. Denn die Regulierung des Tonus der einzelnen Erfolgsorgane ist von einem großen Komplex von Faktoren abhängig. Das Erfolgsorgan unterliegt sowohl der Einflußnahme der Psyche und spiegelt in seiner Ansprechbarkeit deren Schwankungen wider, als auch den Wirkungen der den Sympathicus oder Parasympathicus meist nicht im Verlauf des ganzen Systems angreifenden Hormone. Es besitzt aber auch einen Autotonus auf extraneuralem Wege, der seine Erregbarkeit an sich schon modifizieren kann. Dasselbe gilt von der relativen Selbständigkeit des Binnennervensystems innerhalb der einzelnen Organe.

V. Folgerungen für die Methode.

Die Folgerungen der kritischen Betrachtung der Grundlagen der pharmakologischen Diagnostik für die Methode sind vielseitig.

1. Dosierung. Für Atropin und Adrenalin spielen die Resorptionsverhältnisse nach subcutanen Injektionen bei ihrer Wirkung, wie oben erwähnt, eine nicht zu vernachlässigende Rolle. Es bedeutet dies, daß

wir die Größe der tatsächlich wirkenden Dosis nicht vollständig in der Hand haben. Um aber die individuellen Schwankungen dieses Faktors einigermaßen zu paralysieren, sind wir gezwungen, in jedem Falle mehrere Untersuchungen mit demselben Gifte vorzunehmen, die erst bei übereinstimmendem Resultate von Bedeutung sind.

Da zu geringe und zu große Gaben der Gifte die typischen Reaktionssymptome abwandeln können, ist eine Festlegung der Dosierungshöhe bei Anwendung der Methodik dringend notwendig.

Für die Dosierung beim Erwachsenen sind die Angaben Bauers, dessen Untersuchungen besonders systematisch waren, bindend. Er benutzte für Pilocarpin 0,07 g, selten höher, für Atropin 0,005 g, für Adrenalin 0,007 g.

Für die einzelnen Stufen des Kindesalters bestehen größere Schwierigkeiten in der Dosierung, da die Erfahrung gelehrt hatte, daß eine einfache Übertragung der Dosen auf das Körpergewicht nicht zum Ziele führen.

Verfasser hat durch experimentelle Untersuchungen an gesunden Kindern verschiedener Altersklassen die Frage zu lösen versucht und hat die Dosis für die einzelnen Gifte in folgender Höhe festgesetzt:

Für Pilocarpin:	0. bis 3. Jahr . . .	0,001 bis 0,002 g,
	4. „ 7. „ . . .	0,003 „ 0,004 g,
	8. „ 14. „ . . .	0,004 „ 0,005 g.
Für Atropin:	0. bis 3. Jahr . . .	0,0002 bis 0,0003 g,
	4. „ 7. „ . . .	0,0003 „ 0,0005 g,
	8. „ 14. „ . . .	0,0005 g.
Für Adrenalin:	0. bis 3. Jahr . . .	0,0004 g,
	4. „ 7. „ . . .	0,0005 g,
	8. „ 14. „ . . .	0,0005 bis 0,0007 g.

2. Die Beurteilung der Reaktionssymptome. Infolge der Anzahl der Faktoren, die für die Reaktionsfähigkeit der Erfolgsorgane auf die Gifte in Betracht kommen, ist es dringend nötig, mehrere Reaktionssymptome der Organe auf ein bestimmtes Gift nach derselben Richtung hin zu verlangen, wenn Schlüsse aus dem Verhalten des Organs auf Erregungszustände im vegetativen Nervensystem gezogen werden sollen. Wir vermeiden es dadurch, Bedingungen, die nur in dem Organ selbst gelegen sind, zu übersehen und dessen eventuell erhöhte Ansprechbarkeit fälschlich auf eine Erregbarkeitssteigerung im vegetativen Nervensystom als solchen zu beziehen. Besonders charakteristisch dafür ist ein Fall, den Verfasser[45]) beschrieben hat.

Es handelt sich um einen 9jährigen Knaben, bei dem im Rekonvaleszentenstadium nach einer Grippe Pulsarhythmien auftraten vom Charakter der Extrasystolen mit gleichzeitiger Bradycardie. Der Aschnerreflex und die respiratorische Arhythmie waren stark positiv. Die pharmakologische Prüfung des vegetativen Nervensystems ergab eine allgemeine Erregbarkeitssteigerung im Sympathicusgebiet. Der Atropinversuch (Dehio[21]) aber fiel positiv aus, so daß aus ihm allein auf eine gleichzeitige Erhöhung des Tonus des Herzvagus geschlossen werden konnte. Es zeigte sich aber, daß dieselbe Beschleunigung des Pulses auch nach Pilocarpin auftrat, ohne daß sonst Reaktionssymptome auf dieses vagotrope Gift vorlagen. Die Extrasystolen verschwanden in allen drei Versuchen (Atropin, Pilocarpin, Adrenalin) mit der Beschleunigung der Schlagfolge des Herzens.

Es lag also in diesem Falle nahe, diese erhöhte Ansprechbarkeit des Herzens auf alle drei Pharmaka nicht mit Erregungsanomalien

innerhalb des vegetativen Nervensystems zu erklären, sondern sie auf das durch die Grippeinfektion geschädigte Herz selbst zu beziehen.

Auch die zahlenmäßigen Anhaltspunkte für die Intensität der Reaktion der Erfolgsorgane bedeuten für sich allein genommen noch nichts, sie gewinnen nur in Gemeinschaft mit anderen Reaktionen, die nach derselben Richtung verlaufen, einen Wert. Das gilt besonders auch für die Adrenalinglykosurie, die auch nur ein Symptom unter anderen ist.

3. Der methodische Weg der Diagnostik. Unter Festhalten aller in der Darstellung gegebenen Gesichtspunkte sind wir bei dem für die diagnostische Methode einzuhaltenden Weg darauf angewiesen, zuerst bei positivem Ergebnis oder nach negativem Ausfall der Giftreaktion nur von Pilocarpinempfindlichkeit (Unempfindlichkeit) des Organismus oder Adrenalinempfindlichkeit (Unempfindlichkeit) zu sprechen.

Nach Berücksichtigung dann der Frage der speziellen Ansprechbarkeit der Erfolgsorgane und der eventuellen Interferenz zentraler Einflüsse (Erwägungen, die nicht immer zu sicheren Ergebnissen führen). sind wir dann mit einigem Vorbehalt berechtigt, diese abwägenden Reaktionen gegen die Gifte als Ausdruck einer erhöhten oder herabgesetzten Reizbarkeit des vegetativen Nervensystems selbst anzusehen. Wir gelangen auf diese Weise zu der allgemein vorsichtigen Diagnose einer Störung im vegetativen Nervensystem. Von hier aus ist dann erlaubt, im Falle einer ausgesprochenen Paralellität der pharmakologischen Wirkung mit bekanntem physiologischen Reiz und Lähmungswirkungen auf die beiden Hauptabschnitte des vegetativen Nervensystems eine gesonderte Lokalisation der Anomalien in einem dieser Systeme vorzunehmen, ohne daß dadurch die Pathogenese mit einiger Sicherheit geklärt wird (Verfasser[45]). Nur auf diese Weise wird die Aufstellung eines pharmakologischen Status des vegetativen Nervensystems (v. Bergmann[10]) erreicht, der im Verein mit der klinischen Untersuchung ganz allgemein für die Diagnostik von Wert sein kann.

IV. Die Pathogenese des Ulcus pepticum ventriculi et duodeni.

Von

Arthur Ludwig-Breslau.

Literatur.

Aschoff, Über die mechanischen Momente in der Pathogenese des runden Magengeschwürs und über seine Beziehungen zum Krebs. Deutsche med. Wochenschr. 1912. Nr. 11.

Bartel, Frankfurter Zeitschr. f. Path. 1916.

Bauer, Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. Berlin 1912.

— Pathogenie de l'ulcère de l'estomac. Arch. des Mal. de l'app. digestif **4**. S. 73.

Beneke, Über die hämorrhagischen Erosionen des Magens (Stigmata ventriculi). Kongr. d. Deutsch. Gesellsch. f. Path. Kiel 1908.

v. Bergmann, Das spasmogene Ulcus pepticum. Münchner med. Wochenschr. 1913. Nr. 4.

Bickel, Zur Pathogenese der nervösen Sekretionsstörungen des Magens. Deutsche med. Wochenschr. 1909. Nr. 16.

Bier, Über das Ulcus duodeni. Ebenda 1912. Nr. 17 u. 18.

Billroth, Über Duodenalgeschwüre bei Septikämie. Wiener med. Wochenschr. 1867. Nr. 45.

Bloch, Beitrag zur Pathogenese des chronischen Magengeschwürs. Deutsche med. Wochenschr. 1905.

Busse, Über postoperative Magen- und Darmblutungen. Arch. f. klin. Chir. **76**. 1905.

v. Cackowicz, Über das Ulcus ventriculi im Kindesalter und seine Folgen. Ebenda. **98**.

Cohn, Der Wurmfortsatz im Röntgenbild. Deutsche med. Wochenschr. 1913. Nr. 13.

Cohnheim, Vorlesungen über allgemeine Pathologie. **2**. S. 52.

— Untersuchungen über embolische Prozesse. Berlin 1879.

Cruveilhier, Anatomie pathologique du corps humain II, 31. livre, Tafel I, 1835—1842.

Decker, Experimenteller Beitrag zur Ätiologie des Magengeschwürs. Berliner klin. Wochenschr. 1887. Nr. 21.

Disse, Über die Blutgefäße der menschlichen Magenschleimhaut. Arch. f. mikr. Anat. **63**. 1904.

Ehrmann, Entstehung des Magen- und Zwölffingerdarmgeschwürs. Berliner klin. Wochenschr. 1918. Nr. 31.

v. Eiselsberg, Über Magen- und Darmblutungen nach Operationen. Verhandl. d. Deutsch. Gesellsch. f. Chir. 28. Kongr. 1899.

Engelhardt und Neck, Veränderungen an Leber und Magen nach Netzabbindungen. Deutsche Zeitschr. f. Chir. **61**. 1901.

Eppinger und Heß, Zur Pathologie des vegetativen Nervensystems. Zeitschr. f. klin. Med. **67** u. **68**.

Exner, Wiener klin. Wochenschr. 1912. Nr. 38.

Fick, Magenblutungen nach Laparotomien. St. Petersburger med. Wochenschr. 1911. Nr. 44.

v. Franqué, Über tödliche Affektionen der Magen- und Darmschleimhaut nach Laparotomien, nebst Bemerkungen zur Melaena neonatorum. Heg. Beitr. z. Geburtsh. u. Gynäk. **80**.
Friedrich, Zur chirurgischen Pathologie von Netz und Mesenterium. Verhandl. d. Deutsch. Gesellsch. f. Chir. 1900.
Fujinami, Pylorospasums, Hypersekretion, Motilitätsstörung. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **105**. 1912.
Gruber, G. B., Zur Frage über das Zustandekommen des peptischen Duodenalgeschwürs. Ebenda. **110**. 1913.
Grüne, Zur Lehre vom Ulcus ventriculi rotundum und dessen Beziehungen zur Chlorose. Diss. Gießen 1890.
Gundermann, Experimentelle Erzeugung von Magen- und Darmgeschwüren. 42. Verh. d. Deutsch. Gesellsch. f. Chir. Berlin 1913.
Günzburg, Arch. f. phys. Heilk. XI. 3. 1852.
Haeller, Untersuchungen zur neurogenen Pathogenese des Ulcus ventriculi pepticum. Ebenda. 1920. Nr. 14.
Hart, Berliner kin. Wochenschr. 1913. S. 48.
Haudeck, Ein Beitrag zur Pathogenese und Diagnose der Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre. Münchner med. Wochenschr. 1918. S. 880.
Huber, Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte. 1914. S. 125.
Heyrovsky, Cardiospasmus und Ulcus ventriculi. Wiener klin. Wochenschr. 1912. Nr. 38.
Hoffmann, Studien über die Folgen von Netzabbindungen und -alterationen auf Leber und Magen. Diss. Leipzig 1900. [1920. Nr. 34.
— Hernia diaphragmatica und Ulcus ventriculi. Münchner med. Wochenschr.
Hohlbaum, Zur chirurgischen Therapie des chronischen Duodenalgeschwürs. Arch. f. klin. Chir. **113**. Heft 3.
Hölder, Vereinsblatt der Pfälzischen Ärzte. Jena 1893.
Hurwitz, Die hämorrhagischen Erosionen des Magens. Diss. Königsberg 1904.
Jatuschiro, Zur Frage des retrograden Transports im Pfortadergebiet. Virchows Arch. **207**. 1912.
Katschkowsky, Pflügers Arch. **84**. 1901.
Katz, Schilddrüseninsuffizienz als ein ätiologischer Faktor bei Magen- und Duodenalgeschwür und bei Magenhyperazidität. Med. Record. New-York 1920. **47**. Nr. 22.
Kawamura, Über die experimentelle Erzeugung von Magengeschwüren durch Nervenläsionen. Deutsche Zeitschr. f. Chir. **109**. 1911.
Klebs, Handb. d. path. Anat. 1866. S. 185.
Kobajaschi, Über experimentelle Erzeugung von peptischen Erosionen (Stigmata ventriculi). Frankf. Zeitschr. f. Path. **8**. Heft 3.
Koch und Ewald, Die Lehre von der Verdauung. Berlin 1879.
Kodon, Ein Erklärungsversuch der Pathogenese des Ulcus rotundum ventriculi. Wiener med. Wochenschr. 1910. Nr. 34 u. 35.
Kraus, Die Erkrankungen der Mundhöhle und Speiseröhre. Nothnagels spez. Path. **16**. I. S. 132.
Kraus und Paltauf, Wiener klin. Wochenschr. 1908. S. 205.
Lebert, Beitrag zur Geschichte und Ätiologie des Magengeschwürs. Berliner klin. Wochenschr. 1876. Nr. 39.
Leube, v. Ziemssens Handb. d. Krankh. d. chyl. App. **7**. Heft 2. S. 305. 20. Aufl.
Lichtenbelt, Die Ursachen des chronischen Magengeschwürs. Monographie. Jena 1912.
Lieblein, Über Magen- und Darmblutungen nach Milzexstirpation. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **17**. 1907.
Lieblein und Hilgenreiner, Deutsche Chir. 1905. Lief. 46c.
Litten, Embolie der Arteria mesenterica. Virchows Arch. **63**.
Litthauer, Experimentelle Untersuchungen zur Pathogenese des runden Magengeschwürs. Ebenda. **195**.
— Langenbecks Arch. **113**. 3. Heft. 1920.

Lizini, Experimentelle Erzeugung von Magengeschwüren. Bruns Beitr. z. klin. Chir. **79**. Heft 2.
v. Löbbeke, Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionslehre. 1920. **7**. Heft 3 bis 4.
Mahnert, Appendicitis und Ulcus ventriculi. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **18**. 1907.
Mall, The Vessels and Wals of the dog's stomach. The John Hopkins Hospital Reports. **1**. 1889.
Mandl, Deutsche Zeitschr. für Chir. **156**. Heft 1 bis 6.
Mangold, Die Lähmung des Magens durch die Inhalationsnarkose. Münchner med. Wochenschr. 1911. Nr. 35.
Mantelli, Sulla motilita dello stomaco. Arch. per le science med. **35**.
Marchetti, Pathogenese des Magengeschwürs. Reform med. Nr. 38.
Mathes, Untersuchungen über die Pathogenese des Ulcus rotundum ventriculi und über den Einfluß von Verdauungsenzymen auf lebendes und totes Gewebe. Habilitationsschrift. Jena 1893.
— Kongr. f. inn. Med. 1912. [gie. Lief. 52.
Melchior, Die Chirurgie des Duodenums. Monographie. Neue Deutsche Chirur-
Meyer, Studien zur Physiologie des Herzens und der Blutgefäße. Wiener med. Jahresber. 1872. Heft 2.
Meyer, H. H., und Gottlieb, Die experimentelle Pharm.
v. Mikulicz, Deutsche med. Wochenschr. 1904.
Möller, Zur Pathogenese des Ulcus ventriculi mit besonderer Berücksichtigung der neueren experimentellen Ergebnisse (Referat). Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **7**. 1911.
Moncorgé, Lyon medical. 1920. Nr. 10.
Moynihan, Duodenal ulcer Saunders Company. Philadelphia and London 1910.
— Some ponts in the diagnosis and treatment of chronic duodenal ulcers. Lancet 1912. I. S. 9.
Nauwerck, Mykotisch peptisches Magengeschwür. Münchener med. Wochenschr. 1895. Nr. 38.
Neumann, Über peptische Magengeschwüre, postmortale und pseudovitale Autodigestion. Virchows Arch. **184**. 1906.
Nietzsche, Magenblutungen bei Appendicitis. Deutsche Zeitschr. f. Chir. **64**. 1902.
Oberndorffer, Über die Häufigkeit des Ulcus rotundum ventriculi in München. Münchner med. Wochenschr. 1909. Nr. 32.
Openchowsky, Zur pathologischen Anatomie der geschwürigen Prozesse im Magen- und Darmtraktus. Virchows Arch. **117**.
— Arch. f. Anat. u. Physiol. 1889.
Paltauf, Wiener klin. Wochenschr. 1908. S. 205.
Panum, Experimentelle Beiträge zur Lehre von der Embolie. Virchows Arch. **25**.
Paterson, The association of duodenal ulcer with appendicular disease. Lancet 1911. I. S. 97.
Payr, Appendicitis und embolische Magenerkrankungen. Münchner med. Wochenschr. 1905. Nr. 17.
— Arch. f. klin. Chir. **84**. Heft 3 und **114**. Heft 4.
— Magenveränderungen nach Thrombose und Embolie im Pfortadergebiet. Kongr. f. Chir. 1907.
— Über Pathogenese, Indikationsstellung und Therapie des runden Magengeschwürs. Deutsche med. Wochenschr. 1909. Nr. 36 u. 37.
Petrén und Thorling, Untersuchungen über das Vorkommen von Vagotonus und Sympathicotonus. Zeitschr. f. klin. Med. **73**.
v. Preuschens, Zentralbl. f. Gynäk. XVIII. 1894.
Quincke, Die Entstehung des Magengeschwürs. Deutsche med. Wochenschr. 1882. Nr. 6.
Quincke und Dettweiler, Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte. 1875. Nr. 4.
v. Recklinghausen, Virchows Arch. **30**. 1864.
— Handbuch der allgemeinen Pathologie des Kreislaufs und der Ernährung. Deutsche Chir. Lief. 2 u. 3.

Ribbert, Experimentelle Magengeschwüre. Frankfurter Zeitschr. f. Path. **16**. Heft 3.
Riegel, Deutsche med. Wochenschr. 1886. Nr. 62.
— Nothnagels Handb. **16**.
Ritter, Über den Einfluß von Traumen auf die Entstehung des Magengeschwürs. Zeitschr. f. klin. Med. **12**.
Rosenbach, Entstehung des Magengeschwürs. Freie Vereinigung der Chirurgen Berlins. Sitzung vom 11. Juli 1910.
Rosenow, Journ. of Amer. Assoc. **29**. November 1913.
Rößle, Münchner med. Wochenschr. 1909. S. 1759.
— Ebenda. 1911. S. 2531.
— Das runde Geschwür des Magens und Zwölffingerdarms als zweite Krankheit. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **25**. Heft 4.
Roth, Virchows Arch. **45**.
Schiff, Beitrag zur Kenntnis des motorischen Einflusses der im Sehhügel vereinigten Gebilde. Arch. f. phys. Heilk. **5**. 1846.
Schlesinger, Totaler Gastrospasmus, röntgenologisch nachgewiesen bei Cholecystitis und Cholelithiasis. Berliner klin. Wochenschr. 1912. Nr. 26.
Schmidt, Anatomische Beiträge zur Genese des Ulcus ventriculi. Diss. Leipzig 1895/96.
— Zur Pathogenese des Magengeschwürs. Verhandl. d. 20. Kongr. f. inn. Med. 1902. S. 270.
— Med. Klin. 1912; Prager med. Wochenschr. 1914. S. 39.
Schmidt, Bartel und Gläsner, Kongr. f. inn. Med., 14. April 1910.
Schmieden, Verhandl. d. 42. Chirurgenkongr. 1913. I. S. 84.
Schmincke, Über experimentelle Erzeugung sog. peptischer Geschwüre des Magens. Sitzungsber. d. phys.-med. Gesellsch. zu Würzburg. 1910.
Schönburg, Berliner klin. Wochenschr. 1913.
Schüller, Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 27.
Sick, Zur diagnostischen Bedeutung der Hämatemesis bei Appendicitis. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **82**. 1905.
Singer, Med. Klin. 1916.
Sternberg, Über experimentelle Erzeugung von Magengeschwüren bei Meerschweinchen. Zeitschr. f. Heilk. **28**. 1907.
Stahmer, Zur Frage der Entstehung von Magengeschwüren und Leberinfarkten nach Netzresektion. Deutsche Zeitschr. f. Chir. **61**. 1901.
Stierlin, Röntgenologische Erfahrungen über Magenspasmen. Münchner med. Wochenschr. 1912. Nr. 15 u. 16.
Stiller, Magengeschwüre und Lungentuberkulose. Berliner klin. Wochenschr. 1911. S. 325.
— Grundzüge der Asthenie. Stuttgart 1916.
Störk, Deutsche med. Wochenschr. 1913. S. 11.
Stromeyer, Beitr. z. path. Anat. u. allg. Path. **54**. 1912.
Stuber, Experimentelle Begründung der Ätiologie des Ulcus ventriculi. 31. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1914.
Talma, Zeitschr. f. klin. Med. **70**. 1890.
Thelemann, Beitrag zu den postoperativen Magen-Darmblutungen. Deutsche Zeitschr. f. Chir. **18**. 1907.
Thürk, Journ. of Amer. Med. Assoc. 9. Juni 1906.
Türck, Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. **7**. 1910.
Vanni, Sull' ulcera dello stomaco, d'origine traumatica. Lo sperimentale. Luglio 1880.
— Münchner med. Wochenschr. 1857. Nr. 26 u. 27.
della Vedowa, Experimenteller Beitrag zur Kenntnis der Pathogenese des Ulcus ventriculi. Arch. f. Verdauungskrankh. **8**. 1912. Heft 3, 4 u. 5.
Virchow, Virchows Arch. **5**.
Westphal, Untersuchungen zur Frage der nervösen Entstehung peptischer Ulcera. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **114**.
Wilkie, Münchner med. Wochenschr. 1912.

v. Winiwarter, Über Magen- und Darmblutungen nach Operationen. Arch. f. klin. Med. 95. 1911.

van Yzeren, Die Pathogenese des chronischen Magengeschwürs. Zeitschr. f. klin. Med. 43. 1901.

„Die Pathogenese ist das zur Zeit am wenigsten abgeschlossene Kapitel in der pathologisch-anatomisch, klinisch und diagnostisch glanzvoll ausgebauten Lehre vom runden Magengeschwür“, sagte Payr im Jahre 1909. Auch heute noch besteht dies Wort zu Recht. Es lohnt sich deshalb vielleicht der Mühe, die Mittel und Wege, auf denen man der Klärung näherzukommen versucht hat, sich vor Augen zu führen.

Man hat von jeher die verschiedensten Krankheitserscheinungen und Zustände des Organismus mit der Entstehung von Magengeschwüren in Zusammenhang gebracht. So wurde eine gewisse schwächliche Konstitution (Leube), nach Stiller der Status asthenicus verantwortlich gemacht. Daher vielleicht auch die Behauptung mancher Autoren, daß das Ulcus ventriculi eine Krankheit des jugendlichen Alters sei. So hat der Chirurg Cačkovicz bei seinen 172 operierten Ulcuskranken gefunden, daß das Auftreten der Beschwerden in 32 Proz. der Patienten zwischen das 20. und 29. Jahr verlegt wurde, in 39 Proz. zwischen das 30. und 39., in 18,5 Proz. zwischen das 10. und 19., nach dem 40. Jahr wurde nur in 18 Proz. der Anfang der Beschwerden angegeben, und auf der Inneren Station von v. Bergmann gaben von 50 Ulcuskranken 36 Patienten an, daß ihre Beschwerden vor dem 30. Lebensjahr begonnen hätten, 10, daß das zwischen dem 30. und 40. Jahre der Fall gewesen sei. Nur 4 mal waren die ersten Anzeichen im Alter aufgetreten. Diese Angaben sind allerdings nicht unbestritten geblieben. So fand Payr von 23 Fällen 4 mal den ersten Beginn der Beschwerden zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr, 6 mal zwischen dem 30. und 40., 7 mal zwischen dem 40. und 50., und 6 mal zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr. Zu ähnlichen Resultaten kommt Oberndorffer, und er findet auch, daß sich das Leiden auf die beiden Geschlechter gleichmäßig verteilt. Man war nämlich bis dahin vielfach geneigt, hierin dem weiblichen Geschlecht eine vorwiegende Beteiligung zuzusprechen, und brachte das in Verbindung mit der angeblich häufigen Kombination von Chlorose und Ulcus ventriculi. Ebenso sind Beziehungen zwischen den einfachen Anämien und der Hämoglobinämie und dem Ulcus ventriculi hergestellt worden. Man hat sich auch in der experimentellen Ulcuserzeugung der Anämie als verschlimmernden Faktors bedient, indem man den Versuchstieren Pyrogallussäure usw. ins Blut spritzte, um so die Heilungstendenz des Ulcus möglichst herabzusetzen. Doch im allgemeinen ist die Vorstellung von diesen Zusammenhängen eine recht unklare.

Schon sehr lange war es aufgefallen, daß sich häufig nach Verbrennungen Magengeschwüre einstellen. Man brachte das wieder mit der Blutzusammensetzung in einen Kausalnexus, indem man an kreisende Toxine dachte, die z. B. von einer großen eiternden Wundfläche resorbiert, die empfindliche Magenschleimhaut schädigen und so zu Nekrose

und Ulcerationen führen sollten. Genau so stellte man sich den Modus der Entstehung der Ulcera nach Vergiftungen vor. Diese Theorie wird von einer Reihe von Chirurgen zur Erklärung der postoperativen Magen- und Duodenalblutungen und -ulcerationen herangezogen, indem sie zum Teil annehmen (Nitzsche, Billroth), daß z. B. bei einer gangränösen Appendicitis die kreisenden Toxine von den Magendrüsen ebenso wie viele Alkaloide ausgeschieden werden und dabei das Drüsenepithel schädigen, das dann seinerseits leicht der Andauung anheimfällt. Andere sehen wieder in der Gefäßschädigung durch die Toxine das Wesentliche (v. Winiwarter, Sick), derart, daß eine Lähmung der Gefäße und damit eine Ischämie mit anschließender Nekrose der befallenen Partien eintritt. Solche kleinsten Nekroseherde werden dabei wohl an vielen Stellen des Körpers auftreten, aber nur an der Magenschleimhaut hat dieses Ereignis wegen der andauenden Kraft des Magensaftes seine besondere Bedeutung. Moncorgé hat auf das angeblich häufige Vorkommen von Ulcus ventriculi bei Tuberkulösen hingewiesen und sieht die Ursache hierfür ebenfalls in einer torisch-infektiösen Endarteritis. Gundermann brachte die Entstehung von Ulcera in Zusammenhang mit Leberschädigungen, indem er solche durch Injektion von Leberextrakt in die Magenwand und ebenfalls nach Unterbindung des linken Pfortaderhauptastes erzeugte. Er meint, daß toxische Stoffe, die sonst von den normalen Leberzellen gebunden werden, jetzt in den Kreislauf gelangen und Schädigungen in der Magenschleimhaut setzen. Andere wiederum beschuldigen weniger die Toxine als die Bakterien selbst (Thürk, Kodon, Neumann, Rosenow). Als Böttcher im Jahre 1873 mitteilte, daß er am Grunde und in den Rändern von Ulcera ventriculi et duodeni Mikrokokken und Leptotrixfäden gefunden habe, machte er und mit ihm viele andere diese auch für die Genese der Affektion verantwortlich, und Nauwerck meinte, daß das Primäre die mykotische Ansiedlung in der Schleimhaut sei, dann erst erfolge die Blutung, aus der sich dann die Erosion und das Ulcus entwickele. Diese Theorie fand eine scheinbare Bestätigung durch die Experimente von Engelhardt und Neck, die Magenulcera nach Netzabbindungen erzeugten und in der ganz beginnenden Affektion Bakterien nachwiesen. Stahmer erhielt jedoch im gleichen Prozentsatz Ulcera, auch wenn er unter nicht aseptischen Kautelen operierte. Und so ist man auch im allgemeinen der Ansicht, daß die Bakterien hierbei eine untergeordnete Rolle spielen (v. Eiselsberg, Busse, v. Franqué, Bauer, Schmidt, Bartel und Gläsner). Auch der Anwesenheit von Bakterien im Mageninhalt hat man Bedeutung beigemessen. So konnte z. B. Pasteur durch Fütterung mit scharfer Nahrung, die Milzbrandbacillen enthielt, Ulcera erzeugen. Auch von neueren Autoren wird dieser Modus der Ulcusentstehung nicht ganz abgeleugnet. So sah Rößle z. B. bei einer gangränösen Diphtherie schwere Erosionierung des Magens und denkt dabei auch an die Infektiosität des Verschluckten. Daß überhaupt die gelegentlich anormale Zusammensetzung des Mageninhalts einen gewissen Einfluß haben kann,

ist von jeher anerkannt worden. So werden chemische und thermische Noxen der verschiedensten Art (Verätzung, Verbrühung, Alkohol) lokale Schädigungen der Magenschleimhaut hervorrufen, aus denen sich dann ein Ulcus entwickeln kann, und man hat auch experimentell durch die verschiedensten Chemikalien Erosionen und Ulcera bei Versuchstieren erzeugt (Ag. nitr., heißes und glühendes Eisen, Fuselalkohol) (Quincke und Dettweiler, Sternberg, Roth, Decker), Ribbert z. B. durch festes Gefrieren umschriebener Stellen. Eine Anzahl von Autoren (Riegel, Grüne, Leube, Quincke, Litthauer, Mathes usw.) hat wiederum den großen HCl-Gehalt des Magens für das Geschwür verantwortlich gemacht. Hierüber ist viel gestritten worden, indem viele der Hyperacidität eine nebensächliche Rolle zuschrieben (Schmidt). Doch scheint besonders nach den neueren Forschungsergebnissen die Erhöhung der verdauenden Kraft des Magensaftes, indem er mehr HCl und Pepsin enthält, besonders in Verbindung mit längerem Verweilen infolge von Pyloruskrampf nicht ohne Bedeutung zu sein (Mathes, Talma und Aschoff). Schließlich wies die Anamnese auch auf das Trauma hin. So beschrieb zuerst Lebert den Fall eines 36 jährigen Mannes, der kurze Zeit nach einem Sturz auf die Magengegend Hämatemesis bekam. In dieser Richtung wurden dann zahlreiche Experimente angestellt. So führte Ritter Schläge gegen den mäßig gefüllten Magen eines Hundes aus und beobachtete Trennung von Mucosa und Submucosa und hämorrhagischen Erguß in Schleimhaut, Muscularis und Serosa. Vanni eröffnete den Kaninchenmagen und bearbeitete denselben mit einem Pinsel, worauf er das Tier tötete und zahlreiche Erosionen feststellte. Ehrmann denkt an ein chronisches Trauma, dem der Magen bei ptotischen und lordotischen Personen, besonders bei reichlicher grober Kost, ausgesetzt ist. Andere (Payr, Rößle u. a.) denken ebenfalls an das Trauma, aber doch mehr als auslösendes Moment für Gefäßveränderungen oder gewisse nervöse Vorgänge, auf die später noch näher eingegangen werden soll. Hoffmann beobachtete einen Fall, wo nach traumatischer Zwerchfellhernie mit extremer Verlagerung des Magens und besonders Abknickung der kleinen Kurvatur sich an dieser ein großes Ulcus entwickelt hatte. Er erblickt die Ursache für das Zustandekommen des Ulcus in den durch die Abknickung entstandenen ungünstigen Zirkulationsverhältnissen auf dem Boden von Erosionen, die durch das schwere Trauma (Sturz vom Gerüst) entstanden sein dürften.

Wenn in den Ritterschen Versuchen die Hämorrhagie hervorgehoben wird, so geschieht das der allgemein anerkannten Tatsache wegen, daß wir in der Hämorrhagie den allerersten Beginn des Ulcus rotundum zu sehen haben. So verschieden auch die Auffassungen der einzelnen Autoren über die Ulcusgenese sein mögen, in dem einen Punkte herrscht völlige Übereinstimmung, daß das Primäre eine zirkumskripte unterernährte Stelle der Schleimhaut ist, die der Verdauung anheimfällt. Ob dabei diese Schädigung ihre Ursache hat in spastischen Zuständen im Arteriengebiet mit sekundärer

Hyperämie und Hämorrhagie oder in embolischen Infarzierungen der Schleimhaut oder Stauungsblutungen, mag vorläufig dahingestellt bleiben. Lokale Ischämie, Blutung, hämorrhagische Erosion (Stigma im Sinne Benekes) (Beneke, Schmincke, Kawamura, auch Cruveilhier) und ausgebildetes Ulcus, das ist der Werdegang des Magen- und Duodenalgeschwürs. Auf welche Weise nun die lokale Ischämie zustande kommt, darüber lassen sich mehrere Theorien aufstellen, die zum Teil durch sinnreiche Experimente nach der einen oder anderen Richtung hin gestützt sind. Von Virchow stammt die Lehre, daß man häufig im Grund eines Ulcus die Übertrittsstelle eines größeren Arterienastes durch die Muscularis propria des Magens findet. Daher die Ansicht, in den Veränderungen der Magengefäße die Ursache der Schleimhautischämie zu suchen. Virchow nahm einen mechanischen Verschluß der Magenarterien durch atheromatöse Prozesse, Thrombose oder Embolie an. Thrombosierte Gefäße in der Umgebung von Geschwüren sind nur selten (Klebs) gefunden worden, so von v. Openchowsky, auch von Aschoff; Rößle z. B. hat sie nie gesehen. Doch kann man da wieder sagen, sie sind verdaut. Mehr spricht schon für die Embolie. Disse hat die Anatomie der Magenarterien genau studiert und gefunden, daß die Arterienzweige, die in die Schleimhaut eintreten, Endarterien sind (s. auch Mall). Damit wäre also ein großes Feld für embolische Infarzierungen gegeben. Cohnheim, Panum, Litten erbrachten die experimentellen Belege. Cohnheim injizierte in eine von der Arteria lienalis abgehende Art. gastrica eine Chrombleilösung und erzeugte so große Geschwüre. Panum führte einem Hunde einen Katheter durch die Cruralarterie bis hoch in die Aorta hinauf ein und injizierte so eine Emulsion schwarzer Wachskügelchen. Bei der Sektion des Tieres zeigte sich die Magenschleimhaut mit vielen kleinen Ekchymosen übersät. Die leicht sichtbaren Wachskügelchen fanden sich größtenteils in den durch die Muscularis aufsteigenden Ästen, da wo sie in die Schleimhaut eintreten, also die Endarterien beginnen. Auch Litten fand bei experimenteller Embolisierung der Art. mes. sup. und der Art. coel. Blutungen und Erosionen der Magenschleimhaut. Dementsprechend sind beim Menschen eine Reihe Beobachtungen gemacht worden. v. Recklinghausen sah multiple Nekrose der Schleimhaut bei Embolie der Mucosaarterien nach Thrombose der Art. coel. Gruber beschreibt mehrere Fälle von Magenulcera, wo sich atheromatöse Prozesse der Bauchaorta, besonders im Abgang der Art. coel. fanden. Und auch andere Autoren sind der Ansicht, daß die Bedeutung endokarditischer und atheromatöser Prozesse für die Genese des Ulcus pepticum auf embolischem Wege, besonders bei alten Leuten, wahrscheinlich erheblich ist.

Eine bedeutende Erweiterung erfuhr die Auffassung von der embolischen Ulcusgenese durch v. Eiselsberg, der die ersten Mitteilungen von Magenblutungen nach Operationen im Bauchraum machte, nach ihm Friedrich, Fick, Lieblein, Thelemann, Wilkie. Er

behauptete, dieselben kämen nach Gefäßunterbindungen an Netz- und Mesenterialgefäßen entweder durch arterielle Embolie oder durch retrograde Pfortaderembolie zustande, derart, daß sich Thrombusmassen aus den unterbundenen Netz- oder Mesenterialgefäßen ablösen oder von dort sich die Thrombose fortleite. Besonders der letztere Entstehungsmodus ist zunächst viel angefochten worden. Einige Autoren leugneten überhaupt die Möglichkeit einer retrograden Embolie (Jatuschiro). Aschoff ist der Ansicht, daß venöse Zirkulationsstörungen, hervorgerufen durch Faltenbildung der Mucosa infolge von Contractionen der Muscularis, besonders der Musc. mucosae und begünstigt durch Blutdruckschwankungen im Pfortadersystem, die Hauptrolle spielen. Aber nach den klassischen Versuchen Friedrichs und seines Schülers Hoffmann, und besonders denen von Payr ist wohl nicht mehr zu zweifeln, einmal an der Möglichkeit der retrograden Embolie überhaupt und dann an deren Wichtigkeit für die Pathogenese des Ulcus pepticum. Friedrich und Hoffmann konnten im Experiment durch Netzresektion mit und ohne Narkose Magengeschwüre hervorbringen. Sie sind nach ihnen anzusehen als Folgen der Zirkulationsstörung durch embolischen Gefäßverschluß. Friedrich hatte in seinen Experimenten die Embolie nicht nachweisen können, auch heilten die Ulcera meist rasch ab, besonders deshalb konnten sie nur bedingt mit den menschlichen Ulcera peptica in Parallele gebracht werden. Erst Payr gelang es, Ulcerationen in der Magenwand von Kaninchen, Meerschweinchen und vor allem Hunden zu erzeugen, die keine Heilungstendenz zeigten, sich als progredient erwiesen, ja sogar in einigen Fällen zur Perforation und eitrigen Peritonitis führten, also große Ähnlichkeit mit dem beim Menschen vorkommenden Geschwür hatten. Er ging hierbei von der Überlegung aus, daß es gelingen müsse, das gesamte Gefäßsystem circumskripter Magenwandbezirke bleibend zu schädigen. Anfangs injizierte er Tusche und Dermatolemulsion in Netz- und Mesenterialgefäße, und sah so in der Magenschleimhaut die verschiedendsten Grade der Embolie von der einfachen Hyperämie bis zum wirklichen Ulcus. Hiermit war der Beweis der retrograden Embolie durch das Material, das sich an Ort und Stelle wiederfand, erbracht. Aber auch diese Affektionen heilten meist bald ab, wahrscheinlich wegen sich herstellender Anastomosen. Die postulierte bleibende Gefäßschädigung gelang ihm durch endovasale Injektion von heißer physiologischer Kochsalzlösung, verdünnter Formalinlösung und verdünntem Alkohol. So entstanden die oben erwähnten, dem menschlichen Ulcus pepticum ähnlichen Affektionen. Payr erklärt auch das Zustandekommen von Magenerkrankungen bei entzündlichen Vorgängen in der Bauchhöhle ohne operativen Eingriff auf diesem embolischen Wege. Die Blutungen, Erosionen und Ulcera, die häufig schon nach den ersten Appendicitisattacken aufzutreten pflegen, verdanken ihre Entstehung Gerinnungsvorgängen in den Venen des Mesenteriolums und Netzes — Material genug für retrograden Transport. Vielfach hat ihm die operative Autopsie die Belege dafür erbracht. Es ist dann von verschiedener Seite durch klinische Beobachtungen und autop-

tische Befunde der Beweis zu erbringen versucht, daß tatsächlich ein häufiges Vorkommen von Ulcus ventriculi nach Appendicitis chronica et acuta besteht, so von Mahnert, Nietzsche, v. Winiwarter, Rößle, v. Bergmann, Westphal u. a., wenn auch nicht alle die Ansicht Payrs über die ursächlichen Zusammenhänge teilen. Mahnert z. B. fand bei 36 Fällen von einwandfreien Ulcera 23 mal eine chronische Appendicitis in der Anamnese, das wären 64 Proz., und stimmt Payrs Ansicht von der embolischen Entstehung bei. Paterson fand in 66 Proz. seiner operierten Duodenalulcera Veränderungen an der Appendix. Auch von der Bergmannschen Schule wird die retrograde Embolie als ein Entstehungsmodus anerkannt. So beschreibt Westphal einen Fall, wo wegen einer Dickdarmzerreißung infolge eines Hufschlages die Darmnaht und eine Netzplastik ausgeführt wurde. 2 Tage nach der Operation trat Hämatemesis auf, und am 7. Tage erfolgte Exitus infolge eines Strangulationsileus. Es fand sich ein Ulcus duodeni fingerbreit hinter dem Pylorus. In der neuesten Literatur findet sich bei Melchior ein Hinweis auf die Zusammenhänge zwischen Ulcus pepticum und Appendicitis. Er will allerdings nur die akuten, besonders die gangränescierenden Formen gelten lassen, empfiehlt sonst die größte Zurückhaltung in der Beurteilung der ätiologischen Rolle der Appendicitis (s. a. Lieblein und Hilgenreiner, Moynihan und Paterson).

Gegen diese v. Eiselsberg-Payrsche Theorie der embolischen Ulcusgenese sind mancherlei Bedenken erhoben worden. Nach Gruber ist das Zusammentreffen von Ulcus pepticum und Appendicitis ein ziemlich seltenes. Unter 140 Leichen mit Duodenalulcus sah er nur 3 mal = 2,1 Proz. appendicitische Veränderungen. Nach Rößle schließt sich zwar die Entstehung der runden Geschwüre außerordentlich häufig an operative und nichtoperative Traumen, aber auch an Entzündungen, besonders ganz bestimmter Quellgebiete an, von denen er als die wichtigste die Appendicitis nennt, dann alle allgemeinen oder lokalisierten Entzündungen der Bauchhöhle. Er hat 45 Proz. aller nicht vernarbten Magen- und Duodenalulcera mit einer kranken Appendix vergesellschaftet gefunden. Ferner erwähnt er mehrere markante Beispiele postoperativer Magenblutungen bei Appendicitis; ein 36 jähriger Mann verblutet sich 10 Tage nach einer operierten gangränösen Appendicitis mit retrocöcalem Absceß aus einem tiefen runden Duodenalgeschwür. Aber die Quellgebiete für das gewissermaßen sekundäre Entstehen der Ulcerationen sind nach ihm viel umfangreicher. Sie kommen vor nicht nur nach entzündlichen Prozessen in der Bauchhöhle, sondern auch nach solchen anderer Körperregionen, z. B. der Herzklappen. Die postoperativen Blutungen und Geschwüre schließen sich nicht nur an Eingriffe in die Bauchhöhle an, sondern auch an solche außerhalb des Pfortaderwurzelgebietes, z. B. des Halses und des Mittelohres. Er erwähnt hierbei einen Fall von Billroth aus dem Jahre 1867, wo ein wegen Schilddrüsenkrebs operierter Arzt wenige Tage nach der Operation an einer profusen Magenblutung zugrunde ging, und auch die um-

fassende Zusammenstellung v. Winiwarters gibt ihm hierin recht Deshalb kann er sich auch nicht mit der v. Eiselsberg-Payrschen Theorie der embolischen Ulcusgenese recht einverstanden erklären. Die Bergmannsche Schule gibt zwar die Möglichkeit der Ulcusgenese auf embolischem Wege zu. Ein Fall von Westphal ist bereits erwähnt. Jedoch gegenüber der Gesamtzahl aller Ulcuskranken wird nach ihnen dieser Entstehungsmodus nur eine unbedeutende Rolle spielen, bei jugendlichen Individuen wird schon die Arteriosklerose ausfallen, und, wie eingangs bereits erwähnt, stammt aus der damaligen v. Bergmannschen inneren Station des Altonaer Stadtkrankenhauses eine Statistik, die gerade das jugendliche Alter besonders benachteiligt erscheinen läßt. Ferner findet man bei Herzfehlern und allgemeinen Zirkulationsstörungen doch nur selten Magengeschwüre, und die Fälle postoperativer Blutungen und Geschwüre bilden auch nur einen ganz geringen Bruchteil aller Ulcuskranken.

Man sieht, die Ansichten widersprechen sich. Neue Wege des Verständnisses eröffnen sich in einer anderen Betrachtungsweise, nämlich der der Zusammenhänge der Ulcusgenese mit dem Nervensystem. Die experimentelle Ulcusforschung hat sich diesem Gebiet schon seit langem zugewandt. Im Jahre 1845 sah Schiff nach Durchschneidung der Thalami optici und der Pedunculi cerebri bei Kaninchen Hämorrhagien und Erweichungen in der Magenschleimhaut auftreten, und faßte die so entstandenen Affektionen als Folge einer neuroparalytischen Hyperämie infolge Verletzung von Zentren vasomotorischer Magennerven auf. Ebstein gelang Ähnliches nach Verletzung der vorderen Vierhügel, ferner nach Durchschneidung einer Hälfte oder noch kleinerer Teile der Medulla oblongata, auch nach von Zeit zu Zeit wiederholter einfacher Reizung sensibler Nerven. Koch und Ewald, Meyer, Günzburg, v. Preuschens, Talma machten ähnliche Erfahrungen, letzterer auch nach Faradisation des peripheren durchschnittenen Vagus. Aus der Schule Beneke stammen Versuche (Hurwitz, Kobajaschi), die beweisen sollen, daß die Entstehung der Stigmata nicht auf Gefäßverstopfung, sondern auf krankhaften Contractionen kleinster Magenarterien, hervorgerufen durch Reizung bestimmter Nervengebiete, zurückzuführen sei. So sah Kobajaschi nach Exstirpation des Ganglion coel. Ulcera (s. a. della Vedowa); treten sie nach Bauchoperationen auf, so sind daran reflektorisch erzeugte Gefäßcontractionen schuld. Für diese Auffassung hat man auch geltend gemacht, daß durch Adrenalineinspritzungen in die Magenwand Ulcera entstehen (Rosenbach, Lizini). Also auch hier wieder Zirkulationsstörungen die letzte Ursache, bedingt durch Nervenreize, von Lichtenbelt so aufgefaßt, daß die Aufhebung der Blutversorgung nicht durch einen aktiven Verschluß der Arterien durch krampfhafte Contraction ihrer Wandmuskulatur zustande kommt, sondern infolge Abklemmung durch die sich kontrahierende Muscularis mucosae. Es lohnt sich, auf die sinnreichen, anscheinend sehr exakten Versuche dieses holländischen Forschers etwas näher einzugehen. Fußend auf der Tat-

sache, daß bei Kaninchen mit subdiaphragmatisch durchschnittenen Vagi sich Magengeschwüre ausbilden, was von van Yzeren, Marschetti, Zironi u. a. beobachtet wurde, versuchte er zunächst festzustellen, ob sich nach der Vagotomie etwa Veränderungen der Sekretion einstellten, die mit der Entstehung der Geschwüre in Zusammenhang gebracht werden könnten. Er legte einem vagotomierten Hunde einen modifizierten Heidenhainschen Beimagen an und konnte feststellen, daß die Sekretionsverhältnisse die gleichen blieben, gleichgültig, ob Ulcera entstanden oder nicht, wenn dies z. B. durch reichliche Magenspülungen verhindert wurde. Damit erscheint es als unwahrscheinlich, die beim Menschen etwa vorhandene Hypersekretion als Ursache der Ulcusgenese anzunehmen. Talma bekam bei totaler Abbindung des Duodenums nach 12—24 Stunden Geschwürbildung im Magen und nahm als Ursache Krämpfe der Magenwand an. Lichtenbelt verengte den Pylorus durch einen herumgelegten Seidenfaden und bekam auch Ulceration und untersuchte, ob diese vielleicht durch mechanische Läsionen bei der erschwerten Passage hervorgerufen sein könnten. Er lehnte das ab, denn bei flüssiger Diät entstanden sie auch. Die Ursache mußte also wo anders liegen. Er eröffnete einem Kaninchen den Bauch und schickte im Bad von physiologischer Kochsalzlösung einen elektrischen Strom durch die Magenwand, derart, daß er die eine Elektrode ins Bad hielt, die andere auf den durchschnittenen Ösophagusstumpf unter dem Diaphragma. Es zeigten sich heftige Contractionen und Ulcera entstanden. In einem anderen Versuch hielt er wieder die eine Elektrode ins Bad, die andere an eine beliebige Stelle des Magens, und gerade hier, wo die energischsten Contractionen entstanden, bildete sich ein Geschwür aus. Die Entstehung desselben mußte also aufs engste mit den Contractionen der Magenwand zusammenhängen. Um weiterhin festzustellen, welche Muskelschicht unmittelbar daran beteiligt sei, präparierte er in der Gegend des Pylorus oder Fundus die Muscularis propria ab, so daß die Musc. mucosae frei lag, und schickte nun wieder in der oben angegebenen Weise den faradischen Strom durch. Es entstanden wieder Ulcera sowohl, wenn er indirekt vom Vagusstamm aus reizte, als auch wenn er die Elektrode direkt an die bloßgelegte Stelle legte. Er konnte deutlich das Aufschießen ischämischer Stellen und das Hervorgehen der Geschwüre aus diesen beobachten, nie ein selbständiges Sichzusammenziehen der Gefäße (Beneke), immer ging der Blutleere eine Contraction der Muscularis mucosae voraus. In der Muscularis mucosae hat man nach ihm die eigentliche Matrix der Mucosa zu sehen, sie führt die ernährenden Gefäße, nach deren Abknickung oder Verlegung sie zugrunde geht. Auch hier experimentelle Belege! Bei einem Kaninchen entfernte er die Muscularis propria etwa in Zweimarkstückgröße und deckte die Stelle mit Netz. Als das Tier nach 3 Tagen getötet wurde, fand sich nichts, nur an den Rändern des Muscularisdefekts fanden sich da kleine Geschwürchen, wo die Fäden so tief gegangen waren, daß Muscularis mucosa abgeklemmt war. Präparierte er weiterhin in

einem zweiten Versuch die Muscularis propria wie oben ab, dazu aber noch ein Stückchen Muscularis mucosae, was nach ihm ganz gut gehen soll, so sah er schon nach 5 Minuten weiße Pünktchen entstehen, und als er das Tier nach 15 Minuten tötete, Nekrose und Geschwürbildung. Also Zirkulationsunterbrechung in der Muscularis mucosae, die den Anlaß zur Andauung abgibt. Daß dazu ein wirksamer Magensaft notwendig ist, zeigte er auch durch einen Versuch. Faradisierte er den aufgeschnittenen Magen und bespülte ihn während des Faradisierens mit der Badeflüssigkeit, also physiologischer Kochsalzlösung, so blieb die Geschwürbildung aus, holte man ihn aber heraus aus dem Bade und ließ ihn unbespült, so daß also noch Sekret auf der Schleimhaut haften konnte, so entstanden auch die Geschwüre. Er hatte also gezeigt, daß nach Reizung der Vagi Geschwüre entstehen, während van Yzeren diese nach einfacher Durchschneidung auftreten sah, und es blieb ihm zu untersuchen übrig, ob auch hierbei die Contraction der Magenmuskeln eine Rolle spielte. Präparierte er einem normalen Kaninchen die Muscularis propria ab und beobachtete im Bade die Muscularis mucosae, so erfolgte nichts. Machte er dasselbe bei einem Kaninchen, daß er eine Woche vorher vagotomiert hatte, so zeigten sich deutlich langsame Contractionen, Falten, Gruben, und lokale Anämien stellten sich ein. Damit war also diese Frage bejaht, und es gelang ihm auch mittels eines kleinen Manometers, das er vom Duodenum aus in den Magen einführte, nachzuweisen, daß sich der Druck in demselben nach Vagotomie deutlich erhöhte, was auch van Yzeren durch einfaches Betasten festgestellt hatte. Daraus geht also hervor, daß im Vagus regulierende Fasern zu den in der Magenwand selbst gelegenen Nervenapparaten verlaufen, den Meißnerschen und Openchowskyschen Plexus (Openchowsky, Litthauer).

Überblickt man diese Reihe von Versuchen von Schiff bis Lichtenbelt, so gewinnt man den Eindruck, daß es tatsächlich gelungen ist, durch Störungen im Nervensystem Magengeschwüre zu erzeugen. Um nun diese Ergebnisse für die Auffassung von der Pathogenese des menschlichen Magengeschwürs zu verwerten, mußte erst der Nachweis erbracht werden, daß bei Ulcuskranken anatomisch nachweisbare oder zum mindesten klinisch sich dokumentierende Veränderungen oder Störungen in den nervösen Zentren oder Bahnen wirklich vorkommen. Die Lehre vom parasympathischen System eröffnet hier neue Ausblicke. Langley unterschied beim vegetativem Nervensystem den eigentlichen Sympathicus und das kranial-sakral autonome oder parasympathische System. Unter dieser Bezeichnung werden diejenigen vegetativen Nerven zusammengefaßt, die nicht dem Sympathicussystem zugehören, sondern selbständig teils aus dem Gehirn, teils aus dem Sakralteil des Rückenmarks entspringen. Es gehören also dazu der Oculomotorius, sekretorische und vasodilatotorische Zweige des Facialis und Glossopharyngeus, der Vagus und der Nervus pelvicus. H. Meyer nannte diese Gruppe den erweiterten Vagus und lehrte den Antagonismus beider Gruppen nicht nur am Herzen, wo ja bekanntlich der Sympathicus beschleuni-

gende, der Vagus hemmende Funktionen hat, sondern auch überall, wo sie mit glatter Muskulatur in Verbindung treten, also auch am Magen und Darm, nur daß sie hier in umgekehrtem Sinne wirken. Erregung der Vagusendigungen ruft hier Sekretion und intensive peristaltische Wellen hervor. Er konnte diese Lehre stützen durch den Nachweis spezifischer Empfindlichkeit beider Systeme auf gewisse Pharmaca. Das Pilocarpin und verwandte Alkaloide, wie das Muscarin und Nikotin, ferner das Physostigmin wirken elektiv erregend auf das Vagussystem. Bei 0,01 bewirkt es Absonderung aller Drüsen, in größeren Gaben ruft es Contractionen der glatten Muskulatur (Durchfälle, Erbrechen) der Bronchien (Asthma), des Uterus (Abortus) und des Auges (Myosis, Akkommodationskrampf) hervor, am Herzen werden die Hemmungsapparate erregt. Das Gegenstück hierzu ist das Atropin. Es lähmt überall da, wo die ersteren erregen. Die Wirkung des Adrenalins ist charakterisiert durch die Erregung der Endigungen des Sympathicus in den von ihm versorgten Organen. Es erfolgt eine intensive Contraction der Gefäße mit Ausnahme der Kranzgefäße des Herzens, die sich erweitern. Ein Lähmer des Sympathicus ist bisher unbekannt. Von anderen Wirkungen sei noch die Pupillenerweiterung genannt. In Anwendung dieser Erfahrungen auf die Klinik glaubten Eppinger und Heß feststellen zu können, daß alle Menschen, die auf Atropin und Pilokarpin stark reagieren, unempfindlich gegen Adrenalin sind, und umgekehrt, alle jene Menschen, die nach Adrenalindarreichung Erscheinungen starker Sympathicusreizung darbieten, refraktär gegenüber Pilocarpin und Atropin sind. Sie sahen die Ursache einer starken Pilocarpinwirkung in einem erhöhten Tonus des autonomen Systems und nannten diesen Zustand Vagotonie. Das Ulcus ventriculi fanden sie ganz besonders oft mit der Vagotonie vergesellschaftet. Sie fanden bei ihren Vagotonikern vielfach Hypersekretion mit und ohne Hyperacidität, Zeichen gesteigerter Magencontractionen und Pylorospasmus, alles Zeichen, die, wie oben angedeutet, als Folgen der Vagusreizung lange bekannt sind. Es zeigte sich, daß die einseitige Betonung der Vagusübererregbarkeit nicht zu Recht bestand. So fanden Petrén und Thorling bei ihrem Material von Ulcus ventriculi zwar eine ausgesprochene Vagotonie im Sinne Eppingers und Heß', aber 15 von 18 Fällen boten sowohl Zeichen von Vagotonie als auch von Sympathicotonie dar. Besonders Gustav v. Bergmann und seine Schüler (Westphal u. a.) haben den Störungen im visceralen Nervensystem bei Ulcuskranken ihr ganz besonderes Augenmerk zugewandt, und sie fanden solche Veränderungen bei 60 Fällen 58 mal. Hypersekretion und spastische Motilitätsstörungen des Magens, Bradykardie, das Glanzauge, mit mehr oder weniger deutlichem Exophthalmus, kalte, nasse Füße und Hände, der Tremor, Neigung zu spastischen Obstipationen, ferner Dermographismus und andere vasomotorische Zeichen. Schließlich ein erhöhtes Ansprechen auf pharmakologische Reizung. Schon nach $^1/_2$ cg Pilocarpin treten heftige Magenschmerzen auf. Versucht man diese Symptome nach ihrer Zugehörigkeit zu Vagus oder Sympathicus zu ordnen, so zeigt sich, daß von einer

reinen Vagotonie im Sinne von Eppinger und Heß nicht die Rede sein kann. Hypersekretion und spastische Motilitätsstörungen des Magens, die Bradykardie und die spastischen Obstipationen gehören ins Gebiet des Vagus oder parasympathischen Systems; Exophthalmus, das Glanzauge mit der mittelweiten Pupille, der Tremor und wahrscheinlich auch die kalten und nassen Hände und Füße sind sympathicotrope Zeichen. Deshalb verwirft v. Bergmann den Begriff der Vagotonie und sagt, Ulcuskranke sind in ihrem vegetativen Nervensystem überhaupt disharmoniert. Der Kliniker soll sich darauf beschränken, diese „Stigmata" festzulegen. Er wird finden, daß der Ulcuskranke meist in beiden Systemen stigmatisiert ist. Einen kausalen Zusammenhang zwischen der Vagotonie, oder weiter gefaßt nach v. Bergmann, Disharmonie im vegetativen Nervensystem und dem Ulcus ventriculi haben Eppinger und Heß selber nicht angenommen. Sie sagen: „kommt es beispielsweise bei vagotonischen Individuen zur Entwicklung eines Ulcus ventriculi, dessen Entstehung von einer nervösen Komponente zunächst nicht abhängt, so kann man sich vorstellen, daß der lokale Reiz, der von dem anatomischen Krankheitsherd ausgeht, in erster Linie in die Bahn des leicht erregbaren Vagus ausstrahlen wird". Nach der Bergmannschen Schule ist gerade diese nervöse Komponente geeignet, den scheinbaren Widerspruch zu lösen, der zwischen der Tatsache besteht, daß man nur selten bei Ulcus Veränderungen am Nervensystem findet und der Tatsache, daß man experimentell Ulcera durch Läsionen am Nervensystem erzeugen kann. Gerade die Störungen in der nervösen Regulation der Magensekretion und -motilität, wie sie durch eine derartige Neurose im vegetativen System bedingt ist, können den Anlaß zu einem Ulcus abgeben. Die Disharmonie im vegetativen System ist die Disposition zum Ulcus ventriculi. Aus diesem Grund erscheint es ihnen wichtig, zunächst einmal darzulegen, daß bei Ulcuskranken die allgemeine Neurose im vegetativen System etwas sehr Häufiges, fast konstant Vorhandenes ist, und daß beim Ulcus pepticum auch der Magen selbst Zeichen einer Organneurose darbietet. Auf den ersten Punkt ist bereits hingewiesen worden. Die Annahme, daß die Neurose des vegetativen Systems durch die Beschwerden des Ulcus hervorgerufen sein könnte, glauben sie widerlegen zu können. 10 sichere Ulcuskranke hatten keine Beschwerden, und doch waren die Stigmata positiv. Diese Neurose ist als eine primäre Alteration aufzufassen, was auch aus der Verknüpfung von Ulcus mit anderen rein nervösen Erkrankungen auf dem Gebiet des vegetativen Nervensystems hervorgeht. Sie beobachteten 2 mal eine Kombination mit Angina pectoris, 2 mal mit paroxysmaler Tachykardie, 1 mal mit hartnäckiger Colica mucosa. Was den zweiten Punkt angeht, so zeigt sich, daß der klinische Symptomenkomplex vieler peptischer Ulcera völlige Gleichheit mit dem einer reinen Neurose darbietet. Über die Bedeutung der Störungen der sekretorischen Funktionen im Sinne vermehrter Vagusimpulse bei Ulcus ist viel gestritten worden. v. Bergmann fand in seinem Material subacide Werte wenig, normale seltener als gesteigerte.

Gerade beim Ulcus duodeni ist letzteres die Regel, und v. Bergmann beobachtete gerade hier 2 Fälle von typischem Morbus Reichmann. Was die Motilitätsstörungen anbelangt, so weist v. Bergmann auf zwei Typen des Ulcus duodeni hin; bei dem einen die hyperkinetische Antrumpartie des Magens mit dem offenen Pylorus und daraus resultierendem Bulbus duodeni (s. a. Schmieden, Bier), bei dem anderen Retention infolge Pylorospasmus (6 Stunden Rest Haudeks) oder rasche Entleerung mit darauffolgendem Pylorospasmus und großen retinierten Sekretmengen im Magen. Da diese Motilitätsstörungen unabhängig von einer eventuellen Hypersekretion auftreten, so sind sie als ein Vagusstigma zu werten, beruhend auf einer vermehrten Erregungstendenz im visceralen System, genau so wie die vermehrte sekretorische Tätigkeit. Stuber mißt der Pylorusinsuffizienz insofern eine besondere Bedeutung bei, als nach ihm der zurückfließende trypsinhaltige Darminhalt die Ulcera hervorbringt. Bei Hunden, deren Pylorus er durch Operation schließunfähig gemacht hatte, sah er solche auftreten; sie blieben aus, wenn er die Ausführungsgänge des Pankreas unterband. Häufig ist diese vermehrte muskuläre Aktion auch ganz allgemein am Magen vorhanden (Pseudosanduhrmägen), und zwar unter dem Bilde vorübergehender zirkulärer Spasmen in der Umgebung eines Ulcus oder einer postulcerösen Narbe (s. a. Stierlin, v. Mikulicz, Hölder, Fujinami). Diese letzteren kommen aber auch, wie aus den Ergebnissen der operativen Autopsie hervorgeht, lediglich als Symptom einer Magenneurose vor. v. Bergmann konnte in einem Fall einer postulcerösen Narbe vor dem Röntgenschirm im Beginn der Schmerzattacke nach Einnahme der Mahlzeit diesen zirkulären Spasmus in Gestalt von zwei sich bildenden Säcken beobachten. In einem anderen Falle wurde die Diagnose Carcinom gestellt, und wie sich bei der Operation zeigte, hatte es sich um ein Ulcus gehandelt, um das sich die Pars antri fest kontrahiert hatte. Also Hypersekretion und Hyperkinese, aufzufassen als Ausdruck einer erhöhten Erregbarkeit im autonomen System, vorkommend bei Ulcus und bei reiner Neurose. Westphal konnte den Beweis für die rein nervösen Impulse erbringen, indem er einmal bei einem Ulcus ventriculi nach Pilocarpinapplikation sich einen zirkulären Spasmus um das Ulcus einstellen sah (spastischer Sanduhrmagen). Bei einer hypersekretorischen Magenneurose konnte er starke Steigerung der Sekretion bis zum Erbrechen großer Massen Sekrets erzeugen. Die neurotischen Momente spielen also im klinischen Bilde des Ulcus pepticum eine wichtige Rolle, und wie Westphal sagt, ist die Skepsis bei der Differentialdiagnose zwischen Magenneurose und Ulcus pepticum weniger in unserem mangelhaften Können begründet, als in der nahen Verwandtschaft beider Krankheitsbilder. Er hat in recht interessanten Beobachtungen die Gleichheit des klinischen Bildes darzutun versucht, nämlich in der Röntgenbeobachtung während des Schmerzes. Beim Ulcus und bei der Neurose erscheint der Schmerz als der Ausdruck einer krisenhaft gesteigerten Muskel- und Drüsenfunktion, sowohl der kurz nach der Mahlzeit auf-

tretende als auch der Magenentleerungsschmerz Neurose und Ulcus nach der v. Bergmannschen Auffassung nicht einander ausschließend, man verlange, sagt er, für die Ulcusdiagnose allgemein nervöse Zeichen, sondern in einem innigen Zusammenhang, und zwar in einem Kausalnexus, derart, daß das Ulcus als die verschlimmernde Komponente der Neurose anzusehen wäre, andererseits besteht auch wieder ein Circulus vitiosus. Das Ulcus, sagt Westphal, ist die Wunde am visceralen Nervensystem, die keine Ruhe und kein Gleichgewicht in ihm aufkommen läßt. So nennt denn v. Bergmann das Ulcus direkt spasmogen unter Hinweis auf die Versuche Lichtenbelts, dem die Erzeugung von peptischen Geschwüren durch Hervorrufung von Spasmen gelang.

Es galt nun noch, experimentelle Ulcera zu erzeugen, nicht durch so grobe anatomische Läsionen, wie sie Lichtenbelt mit den Vagotomien usw. ausführte, sondern unter Nachahmung der beim Menschen bestehenden Verhältnisse, also der erhöhten Reizbarkeit der nervösen Regulation am Magen. Und das glaubt Westphal erreicht zu haben, indem er beim Kaninchen nach Pilocarpindarreichung Ulcera entstehen sah. Die Technik seiner Versuche ist kurz folgende. Entsprechend dem Körpergewicht gab er subcutan in steigenden Dosen Pilocarpin (auf 2500 g Körpergewicht 5 cg Pilocarpin), evtl. kombiniert mit Physostigmin, bis nach 20—30 Minuten Zeichen hochgradiger Vagotonussteigerungen feststellbar waren in Gestalt von starkem Speichelfluß, Tränenfluß, Bronchialrasseln und Diarrhöen. Am freigelegten Magen sah man unmittelbar nach der Pilocarpinapplikation zunächst eine krampfhaft gesteigerte Peristaltik einsetzen. Das Pilocarpin wird weiter gegeben. Allmählich läßt die Peristaltik nach, es tritt eine Cyanose, dann Blässe des Magens auf, bei gleichzeitigem Verschwinden der submucösen Gefäße. In diesem Stadium steigt der Innendruck des Magens rapid an, wie sich mittels einen kleinen eingeführten Manometers feststellen läßt, und bleibt in der ganzen Folge gleich hoch. Im nächsten Stadium nach weiterer Pilocarpinapplikation, kurz bevor das Tier getötet wird, treten circumscripte Abblassungen der Schleimhaut auf, in deren Mitte allmählich eine dunkle schwarz-braune Stelle auftaucht. Der eröffnete Magen zeigt dann in der schwarz-braunen Mitte geringe Substanzverluste. Damit wäre der Ring geschlossen. Das Primäre ist die Disharmonie im vegetativen Nervensystem, meist mit einem Hervorstechen vagotonischer Symptome. In einem Paroxysmus dieses die Funktionen des Magens beherrschenden Systems wäre dann die erste Ursache der Ulcusentstehung zu suchen, nämlich die der Erosion. Wieso dann aus der Erosion das chronische Ulcus wird, ist eine zweite Frage. Die Bergmannsche Schule sucht auch hierfür den Grund in der vegetativ neurotischen Konstitution. Im Experiment hat ja Lichtenbelt durch doppelseitige Vagotomie eine Annäherung an diese Konstitution geschaffen, meinen sie, und so chronische Ulcera erzeugt. Auf vielfache Weise wird die Neurose zur mangelnden Heilungstendenz beitragen.

Durch die lokalisierten Spasmen wird das Geschwür und seine nächste Umgebung dauernd schlechter mit arteriellem Blut versorgt. Der Sitz der Ulcera spricht ebenfalls dafür, nämlich meist an der kleinen Kurvatur, dem Antrum pylori, dem Pylorus und der Pars superior duodeni, alles Stellen, wo die Spasmen am häufigsten auftreten. Aber gerade in der gesteigerten Reizantwort des neurotischen Magens auf jede neue Läsion seiner Wände durch die Ingesta, in diesem dauernden Circulus vitiosus zwischen Neurose und Ulcus liegt nach ihrer Ansicht der vornehmlichste Grund für die Progredienz des Ulcus.

Aschoff ist hier anderer Ansicht. Den Einfluß der Blutversorgung leugnet er, ebenso wie die Beziehungen der Geschwürform zum Gefäßverlauf. Vor allem mechanische Momente sollen hier in Betracht kommen. Der Trichter des Geschwürs ist meist in der Längsrichtung des Magens orientiert, so daß die Spitze des Trichters so gut wie stets nach der Kardia, die Öffnung nach dem Pylorus zu gerichtet ist. Diese Trichterform kann nicht durch die Erkrankung eines Gefäßbezirks, sondern nur so erklärt werden, daß durch die peristaltischen Wirkungen und die schiebenden Kräfte des Mageninhalts eine Abschiebung der Schleimhaut auf der Pylorusseite, eine Überschiebung derselben über die Muskulatur auf der Kardiaseite zustande kommt. So wird auch die Terrassenbildung erklärt. Auf der Kardiaseite besonders wird es zu einer Retention von Speisebrei unter der überhängenden Schleimhaut kommen, der Andauungsprozeß wird immer tiefer gehen (s. a. Stromeyer, Schmidt, Bloch). Die kleine Kurvatur mit ihren physiologischen Engen wird einen Hauptangriffspunkt für die erwähnten mechanischen Momente abgeben. Für die Anschauung von der Entstehung der Blutungen und Erosionen räumt auch er der neurogenen Theorie ein weites Feld ein. Haudek hat mit Recht darauf hingewiesen, daß auch der Erfolg resp. Nichterfolg der Therapie des Ulcus mit der Auffassung von der neurogenen Entstehung desselben vollkommen übereinstimmt. Das Atropin als der Lähmer des Vagussytems wirkt eklatant im Sinne der Herabsetzung motorischer und sekretorischer Reize. Die antispasmodische Wirkung der Wärme ist bekannt, die alkalische Therapie findet als symptomatische Therapie ebenfalls ihre Begründung. Im Gegensatz hierzu werden Diätfehler, Unlustgefühle, Kälteeinwirkungen, wie das Pilocarpin im Sinne vermehrter Impulse auf die Magenfunktionen einwirken (s. a. Bickel), beim Stigmatisierten mehr als wie beim Normalen. Belege aus der chirurgischen Therapie: Der Erfolg der Gastroenterostomie bei Ulcus bleibt aus, wenn es nicht gelungen ist, die Sekretstauung und die weitere Reizung des Geschwürs zu beseitigen. Das kann bei manchen Fällen, besonders von Ulcus duodeni eintreten, wo eine schnelle Entleerung des Magens stattfindet und danach erst der Pylorospasmus und die Parasekretion einsetzt. Der neue Weg wird dann also gar nicht benützt. Sitzt in anderen Fällen das Ulcus ganz hoch an der kleinen Kurvatur, so kann es vorkommen, daß der Spasmus, der die Stauung im oberen Sack hervorbringt, sich ober-

halb der Gastroenterostomose einstellt. Die Verhältnisse haben sich also durch die Operation in nichts geändert, genau so natürlich auch dann, wenn die Gastroenterostomose nicht am tiefsten Punkt angelegt ist. Die Wirkungsweise der internen und chirurgischen Therapie harmoniert also mit der Vorstellung von der nervösen Ulcusgenese. Neuerdings sind aus der Payrschen Klinik (Hohlbaum) Erfahrungen mitgeteilt worden, die zur Zurückhaltung betr. der chirurgischen Therapie des Ulcus duodeni chron. auffordern, und aus der Klinik Hocheneggs (Mandl) wird über kardial vom Pylorus gelegene Ulcera berichtet, die jeder chirurgischen Therapie trotzten. Gerade auch für die durch Gastroenterostomie nicht geheilten oder nach Radikaloperation rezidivierenden Fälle werden nervöse Momente angeschuldigt, ein Status neurotonus (Mandl). Auch einige anatomische Argumente für die Bergmannsche Theorie seien angeführt. Schüler beschreibt einen Fall von Tabes mit gastrischen Krisen, der mit Ulcus kombiniert war. Exner fand nach subdiaphragmatischer Vagusdurchschneidung, die er bei Tabes wegen der gastrischen Krisen ausführte, 6 mal unter 10 mal organische Veränderungen am Magen. Heyrovsky berichtet von 36,6 Proz. Ulcera bei den Fällen von Kardiospasmus (s. a. Mathes).

Es drängt sich die Frage auf, weshalb entsteht bei dem innigen Zusammenhang, nach v. Bergmann dem Kausalnexus zwischen Neurose und Ulcus des Magens, nun nicht bei jeder oder der überwiegenden Mehrzahl der Neurosen ein Ulcus? Daß bei der Auffassung von der neurotischen Ulcusgenese die auslösende Ursache von der größten Bedeutung sein müsse, darauf hat zuerst Rößle hingewiesen. Er ist zu der Überzeugung gekommen, daß sich die Entstehung der runden Geschwüre außerordentlich häufig an operative und nichtoperative Traumen, aber auch Entzündungen, besonders ganz bestimmter Quellgebiete anschließt. Eine der wichtigsten Primäraffektionen ist nach ihm die Appendicitis, dann alle in Narbenbildung ausgehenden allgemeinen oder lokalisierten Entzüudungen der Bauchhöhle, spontan oder operativ bedingt, ferner die Entzündungen der Herzklappen, schließlich eingreifende Operationen, unter denen besonders solche an Hals und Mittelohr. Er nennt das Ulcus rotundum geradezu eine zweite Krankheit. In den 5 Jahren 1908—1912 hat er zusammen 87 Fälle von Ulcus ventriculi beobachtet, bei 56 ließen sich Quellaffektionen feststellen. 28 von diesen waren Appendicitiden, 28 andere Quellaffektionen. Duodenalgeschwüre beobachtete er 29, 18 von ihnen boten Quellaffektionen dar, 19 von diesen Appendicitis, 4 andere Quellaffektionen. Aus einer zweiten Statistik über Magen- und Duodenalnarben geht hervor:

Magen	123:	89 mit Quellaff.,	davon 26 App.,	63 andere Quellaff.
Duodenum	4:	2 "	"	2 "

Wie stellt sich nun Rößle den Verbindungsweg zwischen seinen Primärerkrankungen und dem Ulcus pepticum vor? Eine metastatische, etwa durch Embolie, lehnt er, wie vorhin auseinandergesetzt, ab. Die Nervenbahn, und zwar das autonome System, ist der Vermittler, durch

sie kommen von den Primäraffektionen aus am Magen jene motorischen und sekretorischen Phänomene zustande, die nach Lichtenbelt, Westphal u. a. die Entstehung eines Ulcus veranlassen können. Daß bei dem einen Menschen die Sekundäraffektion eintritt, bei dem anderen nicht, hängt wieder von der Veranlagung des betreffenden Individuums ab. Die Vagotonie oder nach v. Bergmann die Disharmonie im vegetativen System spielen die ausschlaggebende Rolle (s. a. Katschkowsky, Mangold, Mantelli). Eine Häufung von Quellaffektionen kann vielleicht eine Summation darstellen. So führt er einen Fall eines 40 jährigen Mannes an, bei dem sich ein chronisches Ulcus der kleinen Kurvatur fand. Ferner Verwachsungen der Appendix, Hirnabsceß nach Otitis media, Residuen von Perihepatitis, Narben des Mesosigmoideum. Wahrscheinlich, meint Rößle, wird die Zahl der Quellaffektionen eine viel größere sein, als man zunächst denkt (s. a. Schlesinger). Auch ein Trauma, das gar nicht die Magengegend zu betreffen braucht, kann Anlaß zu Ulcusbildung werden. Allerdings mahnt hier Rößle selbst zur Vorsicht wegen der bedenklichen Folgen für die Unfallbegutachtung, wenn man etwa ohne sehr strengen Maßstab anzulegen nervöse Fernwirkungen als ätiologischen Faktor für organische Leiden gelten lassen will. v. Bergmann geht noch weiter, indem er auch ein psychisches Trauma als Anlaß zu einem plötzlichen Pylorospasmus und damit evtl. zum Beginn einer Ulceration gelten läßt. Die auffallende Bestimmtheit, mit der oft Patienten ihre ersten Magenbeschwerden mit einem schweren seelischen Erlebnis in Zusammenhang bringen, lege das nahe. Auf diese Weise könnte man schließlich noch eine Reihe anderer Krankheiten als sekundäre, durch Störungen im autonomen System bedingt, auffassen, so die Cholelithiasis als Folge einer Sekretstauung durch Spasmen, ebenso auch die Appendicitis, besonders seit Cohn die Beweglichkeit und Contractionsfähigkeit desselben vor dem Röntgenschirm demonstriert hat. Den Morphologen wird es natürlich immer am meisten befriedigen, wenn er anatomisch nachweisbare Läsionen am Nervensystem findet. So haben denn auch einige Autoren bei Ulcus eine Vagusneuritis beobachtet, so Kraus, Paltauf, Heyrovsky, Singer. Allerdings sind das nur Seltenheiten, wenn man auch einwenden könnte, daß die Untersuchungen meist nicht vollständig sein dürften. Denn schließlich braucht die Erkrankung ja nicht im Verlauf des Vagus zu sitzen, ebenso können auch die nervösen Zentren, die eingeschalteten Ganglien oder die Endapparate befallen sein.

So präsentiert sich die Auffassung von der neurogenen Entstehung mit ihren Tier- und klinischen Experimenten, den Beobachtungen am Sektionstisch und ihren Abstraktionen als ein in sich abgeschlossenes, harmonisches Ganzes. Sie ist jedoch in manchen Punkten nicht unangefochten geblieben. Gruber z. B. läßt die Appendicitis als Quellaffektion des Ulcus nicht gelten, er erhält viel niedrigere Zahlen bei Berechnung des Zusammentreffens beider Affektionen. Unter 140 Leichen fand er es nur 3 mal, Rößle, wie erwähnt, 26 mal bei 123 Leichen.

Die Vorbehalte, die schon Rößle selbst bei seinen Statistiken gemacht hatte, unterstreicht Gruber ganz besonders. Einmal könne die Appendicitis ausheilen ohne Spuren auch nur mikroskopischer Natur zu hinterlassen, dann sei die Abschätzung des Alters peptischer Geschwüre sehr schwer, und drittens könne die Appendicitis sich sehr rapid entwickeln, so daß sie also oft später als das Ulcus entstanden sein wird. Das gleiche könne man von anderen Erkrankungen sagen. Dann weist er auf das Bedenkliche für die Unfallbegutachtung hin, wenn man nicht nur irgendeinen Schmerz in der Peripherie, sondern sogar ein psychisches Trauma als ätiologisches Moment heranziehen will. Letzten Endes sind in diesem Frühjahr aus der Züricher chirurgischen Klinik Versuchsergebnisse mitgeteilt worden, die geeignet erscheinen, eine wesentliche Stütze der neurogenen Theorie, nämlich die experimentelle Ulcuserzeugung durch pharmakologische Reizung zu erschüttern. Haeller behauptet, daß die Vorbedingung für das Entstehen der Ulcera in den Westphalschen Versuchen ein Zustand schwerer Allgemeinvergiftung des Tieres ist. Er wandte deshalb das Pilocarpin nicht wie Westphal in steigenden, schließlich das Leben gefährdenden Dosen an, sondern gab nur eine einmalige Dosis, und zwar 0,02, und beobachtete jetzt am freigelegten Magen dieselben Erscheinungen wie Westphal, nämlich heftige Magenperistaltik, und bei einer etwas höheren Dosis auch einen allgemein spastischen Contractionszustand. Am dritten Tage wurden die Kaninchen relaparotomiert, und es fand sich nichts am Magen. Höchstens aber, meint Haeller, können diese Zustände mit den Verhältnissen beim Menschen verglichen werden, alles andere sind schwere Vergiftungserscheinungen, die nicht in Parallele gebracht werden können. Da aus diesen Versuchen hervorzugehen schien, daß die Spasmen nicht die Ursache der Ulcusentstehung sind, so folgerte Haeller, auch andere Gifte müssen Ulcera hervorrufen können, wenn sie, wie in den Westphalschen Versuchen, wiederholt in sich steigernden Dosen verabreicht werden. Tatsächlich ist es ihm gelungen, mit den verschiedensten Mitteln Ulcera zu erzeugen, die anscheinend mit denen Westphals übereinstimmen, z. B. mit Morphium. Wenn man hier noch den Einwand erheben könnte, daß sich doch auch Contractionen einstellten, wenn auch nicht so hochgradige, wie nach Pilocarpin, so fällt das beim Atropinversuch fort. Auch mit dem Antagonisten des Pilocarpins, dem Atropin, gelang die Ulcuserzeugung, ja sogar beim curaresierten Tier mit künstlicher Sauerstoffzufuhr, wenn man es allmählich ersticken ließ. Allmähliches Ausblutenlassen und Tod in Kohlensäurenarkose hatten denselben Erfolg. Er erblickt den Grund für den positiven Ausfall seiner und Westphals Versuche nicht in dem Auftreten der Spasmen, sondern in der schweren Störung des Allgemeinstoffwechsels und Kreislaufs. Versuche mit Blutdruckmessungen haben gezeigt, daß Ulcera resp. weiße Flecken erst auftreten, wenn Puls und Blutdruck tief gesunken sind. Hierdurch wäre die natürliche Widerstandskraft der Magenschleimhaut herabgesetzt und es käme zur Andauung.

Erwähnt sei noch, daß auch auf die Abhängigkeit des Ulcus pepticum vom endokrinen System hingewiesen ist. So hat Katz über einen Fall berichtet, der Anzeichen von Schilddrüseninsuffizienz darbot und der auf Darreichung von Schilddrüsenextrakt mit Schwinden der subjektiven Beschwerden reagierte. Ob allerdings eine Dauerheilung eintrat, ist nicht gesagt.

Es sieht also so aus, als ob die Auffassung von der Pathogenese des Ulcus pepticum zu ihrer restlosen Klärung noch weiterer Experimente und kritischer Beobachtungen bedarf.

Als das Bedeutsamste aus der Fülle der Möglichkeiten schält sich die Vorstellung von den Zirkulationsstörungen als Hauptursache für die Ulcusgenese heraus, seien es solche lokaler Art (Arteriosklerose, Thrombose, Embolie, v. Eiselsberg, Payr) oder solche nervösen Ursprungs (v. Bergmann). Alle insgesamt lassen sich von einem einheitlichen Gesichtspunkt betrachten, nämlich dem des Konstitutionsproblems. Wie schon eingangs erwähnt, wies Stiller und mit ihm Hart, Bauer u. a. auf die Bedeutung des Habitus asthenicus mit dem langen, flachen Thorax, den breiten Interkostalräumen, der dürftigen Muskulatur und dem schwach entwickelten Panniculus adiposus für die Ulcusgenese hin. Als Bindeglied zwischen beiden sieht Bauer die Gastroptose und Atonie des Magens an, bei der nach Payr „eine mechanische Quote der Vagotonie die Erklärung für die mangelnde Heilungstendenz des Ulcus abgibt“. Huber und Spiegel wiesen auf das hereditäre Vorkommen des Ulcus pepticum besonders hin. Die Ursache für eine Koinzidenz von Tuberkulose und Ulcus pepticum ist wohl mehr im Habitus asthenicus als einem gemeinsamen ursächlichen Moment zu suchen, als daß das Ulcus eine tuberkulotoxische Genese hätte (s. a. Schmidt, Stiller, v. Löbbeke). Störk, Bartel, Schönburg wiesen auf das Vorkommen von Status lymphaticus bei Ulcus pepticum hin.

Traumatische, chemische, thermische, septische Einflüsse und Störungen im Nervensystem, sie laufen hinaus auf solche der Zirkulation, und letzten Endes hängt das Schicksal des Individuums von der ererbten und erworbenen Fähigkeit ab, sich im Kampfe des Daseins gegen äußere und innere Feinde zu behaupten, von seiner Konstitution.

V. Pathogenese des Ikterus.

Von

Georg Lepehne-Königsberg.

Literatur*).

1. Abels, Neues zur Klinik des Icterus neonatorum. Med. Klin. 1915. Nr. 48.
2. Abramow und Samoilowicz, Zur Frage der normalen und pathologischen Histologie der Gallencapillaren in Verbindung mit der Lehre des Ikterus. Virchows Arch. **176**. 1904. S. 199.
3. — Beiträge zur Pathogenese des Ikterus. Virchows Arch. **181**. 1905. S. 201.
4. Affanassiew, Über Ikterus und Hämoglobinurie, hervorgerufen durch Toluylendiamin und andere Blutkörperchen zerstörende Agentien. Zeitschr. f. klin. Med. **6**. 1883. S. 281.
5. Anitschkow, Über experimentell erzeugte Ablagerungen von anisotropen Lipoidsubstanzen in der Milz und im Knochenmark. Zieglers Beiträge. **57**. 1914. S. 201.
6. Anselm, Über die Eisenausscheidung durch die Galle. Dorpater Arbeiten. **8**. 1892.
7. Albrecht, Fanny, Zur Entstehung der myeloischen Metaplasie bei experimentellen Blutanämien. Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. **12**. 1913. S. 239
8. Arzt, Über eine Epidemie von Icterus infectiosus in Süd-Mazedonien und Albanien. Wiener klin. Wochenschr. 1917. Nr. 4 u. 6.
9. Asher, Funktion der Milz. Deutsche med. Wochenschr. 1911. Nr. 27.
9a. Auld, The experimental evidence concerning the production of a hematogenous jaundice. Brit. Med. Journ. 1896.
10. Bain, The role of the liver and spleen in the destruction of the blood corpuscles. Journ. of Physiol. **29**. 1903. S. 352.
11. Bang, Icterus neonatorum. Hospitalstitende 1915. Nr. 26.
12. Bauti, Splenomegalie hémolytique anhémopoétique; le rôle de la rate dans l'hémolyse. Sem. med. Jahrg. **33**. 1913. Nr. 27.
13. — Über die Entstehung der Gelbsucht bei der Pneumonitis. Zentralbl. f. Bakteriol. u. Parasitenk. **20**. 1896. S. 845.
14. — Splenomegalie mit Lebercirrhose. Zieglers Beitr. **24**. 1898. S. 21.
15. Bandler, Über den Einfluß der Chloroform- und Äthernarkose auf die Leber. Grenzgebiete d. Med. u. Chir. **1**. 1896. S. 303.
16. Bauer und Spiegel, Über das Bilirubin im Blute und seine pharmakologische Beeinflußbarkeit. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **129**. 1919. S. 17.
17. Bauer, Zur Frage des hämolytischen Ikterus. Deutsche med. Wochenschr. 1920. Nr. 16.
18. Bäumler, Zur Diagnose der Weilschen Krankheit. Münchner med. Wochenschr. 1916. Nr. 42.

---

*) Abgeschlossen Anfang Dezember 1920.

19. Beckmann, Über Isolysine und Autolysine beim hämolytischen Ikterus. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **126**. 1918. S. 305.
20. — Über atypische Fälle von hämolytischem Ikterus. Ebenda. **130**. 1919. S. 301.
21. Beitzke, Über die pathologische Anatomie der ansteckenden Gelbsucht (Weilsche Krankheit). Berliner klin. Wochenschr. 1916. Nr. 8.
22. Benczur, Zur Frage des Icterus epidemicus. Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 16.
23. Benedikt, Zur Kenntnis des Schwangerschaftsikterus. Ebenda. 1902. Nr. 16.
24. Beneke, Diskussion zum Vortrag Heynemann: Über Icterus neonatorum. Freie Vereinigung mitteldeutscher Gynäkologen. Halle 1. II. 1914. Zentralbl. f. Gynäkol. **38**. Jahrg. 1914. S. 845.
25. Bergh, Hijmans van den, Der Gallenfarbstoff im Blute. Leipzig und Leyden 1918.
26. — und Snapper, Die Farbstoffe des Blutserums. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **110**. 1913. S. 540.
27. — — Untersuchungen über den Ikterus. Berliner klin. Wochenschr. 1914. Nr. 24 u. 25.
28. — — Über anhepatische Gallenfarbstoffbildung. Ebenda. 1915. Nr. 42.
29. — und Muller, Über eine direkte und eine indirekte Diazoreaktion auf Bilirubin. Biochem. Zeitschr. **77**. 1916. S. 90.
30. Bianchi, Contributo allo studio delle Cellule di Kupffer. Il Morgagni. Teste **1**. 1913. Nr. 1.
31. Biffi, Zum Nachweis des Bilirubins im menschlichen Blut. Folia haemat. 1906. Nr. 4.
32. — Über das Vorkommen einer bedeutenden Menge von Urobilin im Blute menschlicher Leichen. Ebenda. 1907. Nr. 4.
33. — Risultati sperimentali ed osservazioni sulla urobilinemia e sulla coloria. Zit. nach Zentralbl. f. inn. Med. 1909. S. 903.
34. Biondi, Experimentelle Untersuchungen über die Ablagerung von eisenhaltigem Pigment in den Organen infolge Hämatolyse. Zieglers Beiträge. **18**. 1895. S. 174.
35. Bittner, Hämatologische Untersuchungen an Kaninchen bei experimenteller Trichinosis nebst einem Beitrag zur Frage der Milzexstirpation. Folia haemat. Arch. **15**. 1913. S. 237.
36. Bittorff, Über heilbare akute Hepatitis. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **111**. 1913. S. 566.
37. — Die Pathogenese der biliösen Pneumonie. Ebenda. **126**. 1918. S. 474.
38. — Zur Pathogenese des chron. hämolytischen Ikterus. 31. Kongress f. inn. Med. 1914. S. 619.
39. Birch-Hirschfeld, Die Entstehung der Gelbsucht neugeborener Kinder. Virchows Arch. **87**. 1882. S. 1.
40. Blaßberg, Beitrag zur epidemischen Gelbsucht. Wiener klin. Wochenschr. 1916. Nr. 3.
41. Bleichröder, Über Lebercirrhose. Sitzung d. Ver. f. inn. Med. Berlin 15. II. 1904. Deutsche med. Wochenschr. 1904. Nr. 11.
42. — Über Lebercirrhose und Blutkrankheiten. Virchows Arch. **177**. 1904. S. 435.
43. Bondi, Die selbsttätige Drainage des Magens und Duodenums und ihre Anwendung für die klinische Diagnose. Arch. f. Verdauungskr. **19**. 1913. S. 692.
44. Boström, Über die Intoxikation durch die eßbare Lorchel. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **32**. 1883. S. 209.
45. Botzian, Beiträge zum Bilirubingehalt des menschlichen Serums bei Gesunden und Kranken. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **31**. 1920. S. 549.
46. Bouchut und Lamy, Les rétentions biliaires dissociées. Lyon. méd. **52**. 1920. Nr. 2.
47. Bouma, Zur Frühdiagnose des Ikterus. Deutsche med. Wochenschr. 1902. Nr. 48.

48. Brauer, Über pathologische Veränderungen der Galle. Münchner med. Wochenschr. 1901. Nr. 25.
49. — Über Graviditätsikterus. Zentralbl. f. Gynäkol. 1903. Nr. 26.
50. Browicz, Pathogenese des Ikterus. Wiener klin. Wochenschr. 1900. Nr. 35.
51. — Über intravasculäre Zellen in den Blutkapillaren der Leber. Arch. f. mikr. Anat. **55**. 1900. S. 420.
52. Brugsch und Retzlaff, Blutzerfall, Galle und Urobilin. Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therap. **11**. 1912. S. 508.
53. — und Yoshimoto, Zur Frage der Gallenfarbstoffbildung aus Blut. Ebenda. **8**. 1911. S. 639.
54. — und Kawashima, Der Einfluß von Hämatoporphyrin, Hämin, Urobilin auf die Gallenfarbstoffbildung (zur Frage des Gallenfarbstoffwechsels). Ebenda. **8**. 1911. S. 645.
55. — und Schürer, Über gutartige epidemische Gelbsucht. Berliner klin. Wochenschr. 1919. Nr. 26.
56. Brulé und Garban, La rétention des sels biliaires dans les affections du foie sans ictère. Bull. et mém. Soc. méd. des hôpit. de Paris. Zit. nach Kongreßzentralbl. **9**. 1914. S. 503.
57. — Garban, Le Gal la Salle, Les rétentions biliaires latentes dans certaines lésions toxiques et infectieuses du foie. Rev. de chir. Jahrg. **34**. 1914. Nr. 1. Zit. Ebenda. **10**. 1914. S. 122.
58. — — Lemierre, Les rétentions biliaires par lésions de la cellule hepatique. Semaine méd. Jahrg. **34**. 1914. Nr. 26.
58a. — Marcel, Garban, La recherche de la stercobiline et son intérêt pratique. Presse méd. 1920. Nr. 40.
59. Bürger und Fischer, Beitrag zur Frage der experimentellen Cholämie. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **3**. 1914. S. 24.
60. Bürker, Studien über die Leber. Pflügers Arch. **83**. 1901. S. 241.
61. Buchbinder, Beitrag zur Klinik des Icterus catarrhalis. Arch. f. Verdauungskrankh. **26**. 1920. S. 231.
62. Chevallier, Die Milz als Organ der Assimilation des Eisens. Virchows Arch. **217**. 1914. S. 358.
63. Charlier und Charlet, État de la résistance globulaire. Journ. de physiol. et pathol. général. **18**. 1911. S. 728.
64. Charrin und Moussu, Physiologie de la rate; fonction biligenique. Compt. rend. Ac. Sc. 1905. S. 1118.
65. Chauffard, Pathogénie de l'ictère hémolytique congenital. Ann. de méd. 1914. Nr. 1.
66. — Le prognostie des ictères hémolytiques congenitaux. Bull. méd. **26**. 1912. S. 1139. Zit. nach Kongr.-Zentralbl. **4**. 1913. S. 640.
67. Claus und Kalberlah, Über chronischen Ikterus. Berliner klin. Wochenschr. 1906. Nr. 46.
68. Crohn, Chemische Prüfung des Duodenalinhaltes bei Gelbsucht. Journ. of Amer. Med. Assoc. **64**. Nr. 2. Zit. nach Zentralbl. f. inn. Med. 1917. Nr. 38.
69. Daumann und Pappenheim, Über die nosologische Stellung und Pathogenese des hämolytischen Ikterus, seine Beziehungen zu sonstigen Ikterusformen und den toxanämischen Bluterkrankungen. Folia haemat. **18**. 1914. S. 241.
70. Decastello, Splenektomie bei perniziöser Anämie. Sitzungsber. der Gesellsch. der Ärzte Wiens. 30. V. 1913. Wiener klin. Wochenschr. 1913. Nr. 23.
71. Deszimirovics, Klinische Beobachtungen über den epidemischen Ikterus. Wiener klin. Wochenschr. 1917. Nr. 30.
72. Ebnöther, Fortgesetzte Beiträge zur Lehre von der Funktion der Milz. Das Zusammenwirken der Leber und Milz. Biochem. Zeitschr. **72**. 1916. S. 416.

73. Ehret und Stolz, Zur Lehre des entzündlichen Stauungsikterus bei der Cholelithiasis. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **10**. 1902. S. 150.
74. Ehrmann und Stern, Mitteilung zur Wassermannschen Reaktion. Berliner klin. Wochenschr. 1910. Nr. 7.
75. Eppinger, Zur Pathologie der Milzfunktion I. Ebenda. 1913. Nr. 33. II. Ebenda. 1913. Nr. 52.
76. — Beiträge zur normalen und pathologischen Histologie der menschlichen Gallengänge mit besonderer Berücksichtigung der Pathogenese des Ikterus. Zieglers Beitr. **31**. 1902. S. 230.
77. — Weitere Beiträge zur Pathogenese des Ikterus. Ebenda. **33**. 1903. S. 123.
78. — Ikterus. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **1**. 1908. S. 107.
79. — Die hepato-lienalen Erkrankungen. Berlin 1920.
80. — Allgemeine und spezielle Pathologie des Ikterus. Handb. d. spez. Path. u. Ther. von Kraus-Brugsch. **6**. S. 97. Berlin 1920.
81. — und Ranzi, Splenektomie bei Bluterkrankungen. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **27**. 1914. S. 798.
82. — und Charnass, Was lehren uns quantitative Urobilinbestimmungen im Stuhl? Zeitschr. f. klin. Med. **78**. 1913. S. 1.
83. Feigl und Querner, Bilirubinämie. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **9**. 1919. S. 153.
84. Fischer, Zur Frage des hämolytischen Ikterus. Deutsche med. Wochenschr. 1920. Nr. 7.
85. Fischler, Physiologie und Pathologie der Leber. Berlin 1916.
86. — und Bardach, Über Phosphorvergiftung am Hunde mit partieller Leberausschaltung (Ecksche Fistel). Zeitschr. f. physiol. Chem. **76**. 1912. S. 435
87. Fleischl, Von der Lymphe und den Lymphgefäßen der Leber. Arbeiten a. d. phys. Anstalt zu Leipzig. 1874. IX.
88. Fouchet, Neue Methode des Nachweises und der Bestimmung der Gallenfarbstoffe im Blutserum. Zit. nach Zentralbl. f. Biochem. **20**. 1919. S. 129.
89. Fränkel, Über Paratyphuserkrankungen besonders des Gallenapparates. Münchner med. Wochenschr. 1918. Nr. 20.
90. — Bemerkungen über akute gelbe Leberatrophie. Deutsche med. Wochenschr. 1920. Nr. 9.
91. — Über Knollenblätterschwammvergiftung. Münchner med. Wochenschr. 1920. Nr. 42.
92. — Über anatomische Veränderungen durch Chloroformnachwirkung beim Menschen. Virchows Arch. **127**. 1892. S. 381.
93. Frey, Über Unterbindung des Gallenganges und des Milchbrustganges bei Hunden. Kongr. f. inn. Med. 1892. S. 115. Diskuss. z. Vortrag Stadelmann: über chronische Leberentzündung.
94. — E., Über die Blutkörperchen zerstörende Tätigkeit der Milz. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **133**. 1920. S. 223.
95. Freytag, Beziehungen der Milz zur Reinigung und Regeneration des Blutes Pflügers Arch. **120**. 1907. S. 517.
96. Fromholdt, Beiträge zur Urobilinfrage I. Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. **7**. 1910. S. 716.
97. — Beiträge zur Urobilinfrage II. Ebenda. **9**. 1911. S. 268.
98. — und Nersesoff, Beiträge zur Urobilinfrage III. Ebenda. **11**. 1912. S. 400.
99. — — Beiträge zur Urobilinfrage IV. Ebenda. **11**. 1912. S. 404.
100. Fürth, Chylharz und Fuchs, Über die analytische Zusammensetzung der Galle. Biochem. Zeitschr. **49**. 1913. S. 120.
101. Furno, Experimentelle hämatologische und pathologisch-anatomische Blutuntersuchungen über die Hämolyse durch Serum in normalen und entmilzten Tieren. Zit. nach Kongr.-Zentralbl. **8**. 1913. S. 575.
102. Gabbi, Über die normale Hämatolyse mit besonderer Berücksichtigung der Hämatolyse in der Milz. Zieglers Beitr. **14**. 1893. S. 351.

103. Garnier und Reilly, Les ictères graves primitifs: Ictère grave spirochétien. La presse méd. 1919. Nr. 64.
104. — — Le rôle des bacilles du groupe typhique dans l'étiologie des iktères infectieux. Rev. de méd. et hyg. trop. Jahrg. 37. 1920. Nr. 3.
105. Gauckler, Les modalités histologiques de l'hématolyse et le rôle de la rate dans lévolution du pigment sanguin. Arch. de mal. de coeur 1908. S. 402. Zit. nach Eppinger Nr. 79.
106. Gaultier, Hämolytischer Ikterus nach Ref. Folia haemat. 9. 1910.
107. Géraudel, Journ. de Physiol. et de Pathol. gén. 1906. S. 96 u. 103. Zit. nach van den Bergh. Nr. 25.
108. Gerhardt, Zur Pathogenese des Ikterus. Kongr. f. inn. Med. 15. 1897. S. 460.
109. — Die Pathogenese des Ikterus. Münchner med. Wochenschr. 1905. Nr. 19.
110. — Beitrag zur Lehre vom hämolytischen Ikterus. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 31. 1919. S. 644.
110a. — Über Ikterus bei Herzkranken. Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh. 1918. Nr. 7.
111. Gerter, Über die Pathogenese des Icterus neonatorum. Zit. nach Kongr.-Zentralbl. 8. 1913. S. 637.
112. Geßner, Der Icterus neonatorum und seine Beziehungen zur paraportalen Resorption beim Neugeborenen. Gynäk. Rundschau. Jahrg. 9. Heft 13, 14.
113. Gilbert, Herscher und Posternak, Sur un procédé de dosage de la bilirubine dans le sérum sanguin (cholemimétrie). Compt. rend. Soc. biol. à Paris 55. 1903. S. 1587.
114. Glanzmann, Quantitative Urobilinogenbestimmungen im Stuhl bei den Anämien der Kinder. Jahrb. f. Kinderheilk. 84. 1916. S. 95.
115. Groß, M., Kurze Erwägungen über die grob physikalischen Eigenschaften des menschlichen Duodenalsaftes. Wiener klin. Wochenschr. 1913. Nr. 4.
116. — O., Der hämolytische Ikterus. Med. Klin. 1920. Nr. 19.
117. Gudzent, Beiträge zur Kenntnis der Weilschen Krankheit. Zeitschr. f. klin. Med. 85. 1918. S. 273.
118. Guizetti, Hämolytischer, kongenitaler Ikterus. Zieglers Beitr. 52. 1912. S. 15.
119. Guthrie, Epidemic catarrhal jaundice. Brit. Journ. of child. diseases. 1913. Nr. 10.
120. Halberstam, Beitrag zur Lehre vom Icterus neonatorum. Inaug.-Diss. Dorpat 1885.
121. Hamel, Die Frühdiagnose des Ikterus. Deutsche med. Wochenschr. 1902. Nr. 39.
122. Hammarsten, Malys Jahresbericht 8. 1878. S. 129.
123. Hannema, Zit. nach van den Bergh: Der Gallenfarbstoff im Blut (Nr. 25).
124. Harley, Leber und Galle während dauerndem Verschluß von Gallen- und Brustgang. Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Teil. 1893. S. 291.
125. Hart, Über die Beziehungen des Icterus infectiosus (Weilsche Krankheit) zur akuten gelben Leberatrophie und zur Leberzirrhose. Münchner med. Wochenschr. 1917. Nr. 50.
126. Hart, Über den Kernikterus der Neugeborenen. Berliner klin. Wochenschr. 1917. Nr. 3.
127. Hatiegan, Untersuchungen über die Ätiologie und das klinische Bild der epidemischen Gelbsucht. Wiener klin. Wochenschr. 1919. Nr. 39.
128. Hauck, Beiträge zur Weilschen Krankheit. Berliner klin. Wochenschr. 1917. Nr. 38.
129. Heimann, Zur Lehre des Icterus neonatorum. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. 69. 1911. S. 165.
130. Heinrichsdorff, Über Formen und Ursachen der Leberentartung bei gleichzeitiger Stauung. Zieglers Beiträge 58. 1914. S. 635.
131. — Die anatomischen Veränderungen der Leber in der Schwangerschaft. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. 70. 1912. S. 620.

132. **Heinz**, Über Reizmittel für die blutbildenden Organe; Elektroferrol ein kolloidales Eisenpräparat für intravenöse Injektion. Deutsche med. Wochenschr. 1920. Nr. 25.
133. — Anregung der Blutbildung; Elektroferrol gegen Anämie. Münchner med. Wochenschr. 1920. Nr. 46.
134. **Herwerden, van**, Waarneming omtrent het bilirubingehalte der gal by een gravida. Nederl. Tijdschr. voor Geneesk. 1904. S. 95.
135. **Herxheimer**, Kurzer Beitrag zur Pathologie der Weilschen Krankheit. Berliner klin. Wochenschr. 1916. Nr. 19.
136. — Über akute gelbe Leberatrophie, Syphilis und Salvarsan. Ebenda. 1920. Nr. 16.
137. **Herzfeld** und **Steiger**, Über das Vorkommen von Gallenfarbstoffen im Sputum, Urin und Blutserum des Pneumonikers. Med. Klin. 1910. Nr. 36.
138. **Herzog**, Pathologisch-anatomische Beiträge zur Kenntnis der Pilzvergiftung. Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. **21**. 1918. S. 297.
139. **Hess**, Zit. nach **Eppinger**, Nr. 80.
140. **Heyler**, Fall von erworbenem hämolytischen Ikterus. Sitzungsber. d. ärztl. Vereins Hamburg. 6. XII. 1910. Münchner med. Wochenschr. 1910. Nr. 51.
141. **Heynemann**, Die Entstehung des Icterus neonatorum. Zeitschr. f. Geburtshilfe u. Gynäkol. **76**. 1915. S. 788.
142. **Hildebrandt**, Studien über Urobilinurie und Ikterus. Zeitschr. f. klin. Med. **59**. 1906. S. 351.
143. — Über Vorkommen und Bedeutung des Urobilins. Münchner med. Wochenschr. 1909. Nr. 14.
144. — Über Urobilin im Blutserum. Ebenda. 1910. Nr. 49.
145. **Hill, Buchan** und **Comrie**, Congenital anaemia with jaundice. Journ. of Pathol. and Bakteriol. 1909.
146. **Hirsch, Ada**, Die physiologische Ikterusbereitschaft des Neugeborenen. Zeitschr. f. Kinderheilk. **9**. 1913. S. 196.
147. **Hirschfeld**, Über die Funktion der Milz. Deutsche med. Wochenschr. 1915. Nr. 37/38.
148. — Über die Rolle der Milz in der Pathogenese der perniziösen Anämie. Zeitschr. f. klin. Med. **87**. 1919. S. 165.
149. — und **Klemperer**, Milzexstirpation zur Behandlung der perniziösen Anämie. Therapie der Gegenw. 54. Jahrg. 1913. S. 385.
150. — und **Weinert**, Klinische und experimentelle Untersuchungen über den Einfluß der Milz auf die erythroplastische Tätigkeit des Knochenmarks. Berliner klin. Wochenschr. 1914. Nr. 22.
151. **Hofbauer**, Beiträge zur Ätiologie und zur Klinik der Graviditätstoxikosen. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **61**. 1908. S. 200.
152. — Zur Klärung des Begriffs Schwangerschaftsleber. Arch. f. Gynäk. **93**. 1911. S. 405.
153. **Hofmeier**, Die Gelbsucht der Neugeborenen. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **8**. 1882. S. 286.
154. **Holländer**, Untersuchungen zur Therapie der perniziösen Anämie. Berliner klin. Wochenschr. 1920. Nr. 42.
155. **Huber**, Über Urobilinurie. Med. Klin. 1910. Nr. 2.
156. — Über den Einfluß der Milzexstirpation bei perniziöser Anämie. Berliner klin. Wochenschr. 1913. Nr. 47.
157. — Über die Blutveränderungen bei Icterus haemolyticus. Ebenda. 1913. Nr. 15.
158. — und **Kausch**, Zur Klinik der subakuten Leberatrophie. Ebenda. 1920. Nr. 4.
159. **Hueck**, Pigmentstudien. Zieglers Beiträge. **54**. 1912. S. 68.
160. **Hübener** und **Reiter**, Zur Ätiologie der Weilschen Krankheit. Deutsche med. Wochenschr. 1915. Nr. 42. 1916. Nr. 1 u. 5.
161. — Über die Weilsche Krankheit. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **15**. 1917. S. 1.

162. **Hunter**, Physiologie and pathologie of Blood destruktion. Lancet. 1892. S. 1209.
163. — The action of Toluylendiamin. A contribution to the pathology of jaundice. Journ. of Pathol. and Bakteriol. **3**.
164. **Jagic**, Normale und pathologische Histologie der Gallencapillaren. Zieglers Beitr. **33**. 1903 S. 3·2.
165. **Jacoby**, Zur Kenntnis der alkohollöslichen Hämolysine bei akuter gelber Leberatrophie. Berliner klin. Wochenschr. 1910. Nr. 15.
166. **von Jaksch**, Urobilinogenämie. Münchner med. Wochenschr. 1911. Nr. 14.
167. **Joachim**, Über Blutveränderungen bei Vergiftung mit Arsenwasserstoff. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **100**. 1910. S. 52.
168. **Joannowics**, Experimentelle Untersuchungen über den Ikterus. Zeitschr. f. Heilk. **25**. 1904. S. 25.
169. — und **Pick**, Beitrag zur Kenntnis der Toluylendiaminvergiftung. Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. **7**. 1910. S. 185.
170. — — Über hämolytisch wirkende freie Fettsäuren in der Leber bei akuter gelber Atrophie und Phosphorvergiftung. Berliner klin. Wochenschr. 1910. Nr. 20.
171. **Jona**, L'ittero emolitico della tuberculosi. Zit. nach Kongr.-Zentralbl. **6**. 1913. S. 48.
172. **Jonaß**, Klinische Beobachtungen über die Ehrlichsche Aldehydreaktion bei Kreislaufstörungen. Wiener klin. Wochenschr. 1912. Nr. 10.
173. **Kahn**, Über hämolytischen Ikterus und seine Beeinflussung durch Splenektomie. 30. Kongr. f. inn. Med. 1913. S. 326.
174. **Kast** und **Mester**, Über Stoffwechselstörungen nach länger dauernder Chloroformnarkose. Zeitschr. f. klin. Med. **18**. 1891. S. 469.
175. **Kaznelson**, Beitrag zur Entstehung des hämolytischen Ikterus. Wiener Arch. f. klin. Med. **1**. 1920. S. 563.
176. — Essigsäurevergiftung mit Ikterus. Med. Klin. 1920. Nr. 6.
177. **Kimura**, Untersuchungen der menschlichen Blasengalle. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **79**. 1904. S. 274.
178. **Kingg**, Studies in the pathology of the spleen. Arch. of intern. med. August 1914. Zit. nach Zentralbl. f. inn. Med. 1915. S. 94.
179. **Kirch**, Collargoltherapie des hämolytischen Ikterus? Deutsche med. Wochenschr. 1920. Nr. 24.
180. **Kiyono**, Die vitale Carminspeicherung. Jena 1914.
181. **Klieneberger**, Die Blutmorphologie der Weilschen Krankheit im Gegensatz zu anderen Ikterusformen. Berliner klin. Wochenschr. 1917. Nr. 28 und Deutsch. Arch. f. klin. Med. **127**. 1918. S. 110.
182. **Kleeberg**, Über Leberfunktionsprüfung bei Lues. Med. Klin. 1920. Nr. 45.
183. **Kleeblatt**, Beiträge zur Klinik und Pathogenese der Splenomegalien, nebst Bemerkungen über die Therapie. Arch. f. klin. Chir. **112**. 1919. S. 842.
184. **Knöpfelmacher**, Die Ätiologie des Icterus neonatorum. Jahrb. f. Kinderheilk. **67**. 1908. S. 36.
185. — Das Verhalten der roten Blutkörper bei Neugeborenen mit Rücksicht auf den Icterus neonatorum. Wiener klin. Wochenschr. 1896. Nr. 43.
186. — Das Verhalten des Gallenfarbstoffes im Harn beim Icterus neonatorum. Jahrb. f. Kinderheilk. **47**. 1898.
187. — Der „habituelle Icterus gravis" und verwandte Krankheiten beim Neugeborenen. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **5**. 1910. S. 205.
188. **von Krannhals**, Über kongenitalen Ikterus mit chronischem Milztumor. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **81**. 1904. S. 596.
189. **Kraus** und **Sternberg**, Über Wirkungen der Hämolysine im Organismus. Zentralbl. f. Bakteriol. u. Parasitenk. Originale. **32**. 1902. S. 903.
190. **Krehl**, Pathologische Physiologie. Leipzig 1920.
191. **Kretz**, Störungen der Lebersekretion. Handb. d. allg. Pathol. von **Krehl** und **Marchand**. **2**. 1913. S. 462.

192. Kretz, Pathologie der Leber. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anatomie v. Lubarsch-Ostertag. 8. Jahrg. II. 1902. S. 473.
193. Krumbhaar und Musser, siehe Pearce Nr. 261.
194. von Kupffer, Über die sogenannten Sternzellen der Säugetiere. Arch. f. mikr. Anat. **54.** 1899. S. 254.
195. Kuczynski, Beobachtungen über die Beziehungen von Milz und Leber bei gesteigertem Blutzerfall unter kombinierten toxisch-infektiösen Einwirkungen. Zieglers Beitr. **65.** 1919. S. 315.
196. Landau, Zur Physiologie des Cholesterinstoffwechsels. Zieglers Beitr. **58.** 1914. S. 667.
197. Lang, Beiträge zur Lehre vom Ikterus. Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. **3.** 1906. S. 473.
198. Lehndorf, Über das Vorkommen von Bilirubin und Urobilin im Blutserum und in serösen Flüssigkeiten des Menschen. Prager med. Wochenschr. 1912. Nr. 34.
199. Lehnert, Über tödliche Vergiftung durch chlorsaures Kali bei einer Gravida. Zieglers Beitr. **54.** 1912. S. 443.
200. Lepehne, Blutveränderungen bei experimentellem Choledochusverschluß. Inaug.-Diss. Königsberg 1910.
201. — Experimentelle Untersuchungen über das „Milzgewebe" in der Leber. Deutsche med. Wochenschr. 1914. Nr. 27.
202. — Milz und Leber. Ein Beitrag zur Frage des hämatogenen Ikterus, zum Hämoglobin- und Eisenstoffwechsel. Zieglers Beitr. **64.** 1917. S. 55.
203. — Zerfall der roten Blutkörperchen beim Icterus infectiosus (Weil). Ein weiterer Beitrag zur Frage des hämatogenen Ikterus, des Hämoglobin- und Eisenstoffwechsels. Zieglers Beitr. **65.** 1919. S. 163 und Med. Klin. 1918. Nr. 15.
204. — Neuere Anschauungen über die Entstehung einiger Ikterusformen. Münchner med. Wochenschr. 1919. Nr. 23.
205. — Untersuchungen über Gallenfarbstoff im Blutserum des Menschen. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **132.** 1920. S. 96.
206. — Weitere Untersuchungen über Gallenfarbstoff im Blutserum des Menschen. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **135.** 1921. S. 79.
207. Lewin, Zur Entstehung des erworbenen hämolytischen Ikterus. Deutsche med. Wochenschr. 1920. Nr. 9.
208. Leyden, Beiträge zur Pathologie des Ikterus, Berlin 1866.
209. Lichtwitz, Über chronisch-acholurischen Ikterus mit chronischer Splenomegalie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **106.** 1912. S. 545.
210. Liebermeister, Zur Pathogenese des Ikterus. Deutsche med. Wochenschr. 1893. Nr. 16.
211. Lintwarew, Die Zerstörung der roten Blutkörper in der Milz und der Leber unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Virchows Arch. **206.** 1911. S. 36.
212. Lommel, Über die sogenannte Bantische Krankheit und den hämolytischen Ikterus. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **109.** 1913. S. 174.
213. Löper, Harmonies, synergies et répercussions digestives. Zit. nach Kongr.-Zentralbl. **14.** 1920. S. 45.
214. Löwit, Beiträge zur Lehre vom Ikterus. Zieglers Beitr. **4.** 1889. S. 225.
215. Lubarsch, Pathologie der Weilschen Krankheit. — Lubarsch-Ostertag. Ergebn. d. path. Anat. **19.** Jahrg. I. 1919. S. 560.
216. Lüdke, Klinische und experimentelle Untersuchungen über den hämolytischen Ikterus. 31. Kongr. f. inn. Med. 1914. S. 623.
217. Magnus und Groß, Zur Kenntnis des fieberhaften Ikterus. Münchner med. Wochenschr. 1917. Nr. 3.
218. Maliwa, Beitrag zur Kenntnis des Icterus neonatorum. Med. Klin. 1913. Nr. 8.
219. — Der kongenitale familiäre Ikterus. Deutsche med. Wochenschr. 1913. Nr. 4.

220. **Mannaberg**, Malaria. Bei **Nothnagel** spez. Path. u. Therap. 2.
221. **Marchand**, Über die Intoxikation durch chlorsaure Salze. Virchows Arch. **77**. 1879. S. 455.
222. — Über die giftige Wirkung der chlorsauren Salze. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **22**. 1887. S. 201.
223. **Medak**, Chemie des Blutes bei anämischen Krankheitsbildern. Biochem. Zeitschr. **59**. 1914. S. 419.
224. — und **Pribram**, Klinisch-pathologische Bewertung von Gallenuntersuchungen am Krankenbett. Berliner klin. Wochenschr. 1915. Nr. 27/28.
225. **Meinertz**, Beiträge zur Kenntnis der Beziehungen von Leber und Milz zur Hämolyse. Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. **2**. 1908. S. 602.
226. **Mensi**, Über eine neue ätiologische und pathogenetische Auffassung des Ikterus der Neugeborenen. Zit. nach Jahrb. f. Kinderheilk. **72**. 1910. S. 505.
227. **Meulengracht**, Die klinische Bedeutung der Untersuchung auf Gallenfarbstoff im Blutserum. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **132**. 1920. S. 285.
228. **Meyer, E.**, Über die Resorption und Ausscheidung des Eisens. Ergebn. d. Physiol. **5**. 1906. S. 703.
229. — und **Emmerich**, Paroxysmale Hämoglobinurie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **96**. 1909. S. 287.
230. **Meyer-Betz**, Die Lehre vom Urobilin. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **12**. 1913. S. 733.
231. **Meyerstein**, Über pathologischen Blutzerfall. Ebenda. **12**. 1913. S. 489.
232. **Micheli**, Unmittelbare Effekte der Splenektomie bei einem Fall von erworbenem hämolytischem splenomegalischem Ikterus. Wiener klin. Wochenschr. 1911. Nr. 36.
233. **Miller**, Über die Weilsche Krankheit und die Eintrittspforte ihrer Erreger. Münchner med. Wochenschr. 1917. Nr. 49.
234. — Über die pathologische Anatomie und die Übertragung der Weilschen Krankheit. Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt.-Krankh. **86**. 1918. S. 161.
235. **Minkowski**, Zur Pathogenese des Ikterus. Zeitschr. f. klin. Med. **55**. 1904. S. 34.
236. — Ikterus mit Urobilinurie, Splenomegalie, Nierensiderose. Deutsch. Kongr. f. inn. Med. 1900. S. 316.
237. — Über Leberfunktion. Diskussion zum Vortrag **Stadelmann**: Über chronische Leberentzündung. Deutsch. Kongr. f. inn. Med. 1892. S. 127.
238. — und **Naunyn**, Über den Ikterus durch Polycholie. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **21**. 1886. S. 1.
239. **Mosse**, Polyglobulie und Lebererkrankungen. Zeitschr. f. klin. Med. **79**. 1914. S. 429.
240. — Zur Lehre von den Krankheiten mit gesteigerter Hämolyse. Berliner klin. Wochenschr. 1913. Nr. 45.
241. **Mrosik**, Zur Weilschen Krankheit. Ein noch nicht beschriebener histologischer Leberbefund. Inaug.-Diss. Würzburg 1912.
242. **Nägeli**, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Berlin und Leipzig 1919.
243. **Naunyn**, Über reine Cholangitis. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **29**. 1917. S. 620.
284. — Über Ikterus und seine Beziehungen zu den Cholangien. Ebenda. **31**. 1919. S. 537.
245. **Nauwerck**, Leberzellen und Gelbsucht. Münchner med. Wochenschr. 1897. Nr. 2.
246. **Mc. Nee**, Gibt es einen hämatogenen Ikterus? Med. Klin. 1913. Nr. 28.
247. — Experiments on haemolytic Icterus. Journ. of Pathol. and Bakteriol. **18**. 1914. S. 325.
247a. — Spirochaetal jaundice: the morbid anatomy and mechanism of production of the icterus. Journ. of Pathol. **23**. 1920. S. 342.
248. **Neukirch**, Ikterische Zellen im Blute bei Icterus gravis neonatorum. Zeitschr. f. klin. Med. **74**. 1912. S. 380.

249. Neumann, Die Entstehung des Hämatoidins und des eisenhaltigen Pigments („Hämosiderin") in Extravasaten und Thromben. Virchows Arch. **111**. 1888. S. 25.
250. — Nochmals die Pigmentfrage. Virchows Arch. **177**. 1904. S. 401.
251. — Blut und Pigmente. Jena 1917.
252. Obermayer und Popper, Über den Nachweis von Gallenfarbstoff und dessen klinische Bedeutung. Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 25 und 1910. Nr. 44.
253. Ogata, Beiträge zur experimentell erzeugten Lebercirrhose und zur Pathogenese des Ikterus mit spezieller Berücksichtigung der Gallencapillaren bei der Unterbindung des Ductus choledochus und der Ikterogenvergiftung. Zieglers Beitr. **55**. 1913. S. 236.
254. — Über einen Fall von septischem Ikterus. Zieglers Beitr. **55**. 1913. S. 315.
255. Opitz, Über Leberveränderungen in der Schwangerschaft. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **73**. 1913. S. 357.
256. Oertel, Über die bei schwerer venöser Stauung auftretenden nicht entzündlichen Lebernekrosen mit Ikterus. Berliner klin. Wochenschr. 1912. Nr. 43
257. Ott, Über den Nachweis von Gallenfarbstoff im Harn von Herzkranken. Münchner med. Wochenschr. 1900. Nr. 27.
258. Pakuscher und Gutmann, Über den Nachweis von Gallenfarbstoff im Urin und Blut mittels Jod-Äther. Med. Klin. 1913. Nr. 21.
259. Parisot und Fairise, Ankylostomose et ictère hémolytique. Zit. nach Kongr.-Zentralbl. **7**. 1913. S. 168.
260. Paton und Goodall, The spleen in relationship to the processes of hemolysis. Journ. of physiol. **29**. 1903. S. 411.
261. — Gulland und Fowler, The relationship of the spleen to the formation of blood corpuscles. Journ. of physiol. **28**. 1902. S. 83.
262. Paulescu, Die Milz und die Gallenausscheidung. Zit. nach Zentralbl. f. inn. Med. Jahrg. 27. 1906. S. 480.
263. Pearce, Austin, Krumbhaar, The relation of the spleen to blood destruction and regeneration and to hemolytic jaundice. — Relations to hemolytic serum at various intervals after splenectomy. Journ. of exper. Med. **14**. 1911. S. 313.
264. — — Musser, The changes in the blood following splenectomy and their relation to the production of hemolytic jaundice. Ebenda. **16**. 1912. S. 758.
265. — Karsner, Howard, A study by the methods of immunology of the increased resistance of the red blood corpuscles after splenectomy. Ebenda. **16**. 1912. S. 769.
266. — Minor, Peet, The effect of hemolytic serum in splenectomized dogs. Ebenda. **18**. 1913. S. 494.
267. — Krumbhaar, Musser, Concerning the supposed regulatory influence of the spleen in the formation and destruction of erythrocytes. Ebenda. **20**. 1919. S. 108.
268. — Austin, Pepper, The importance in the production of hemolytic jaundice of the Path. of hemoglobin to the liver. Ebenda. **22**. 1915. S. 675.
269. Pel, Über familiären hämolytischen Ikterus nebst einigen Bemerkungen über das Vorkommen von Gallenfarbstoff im Blut und im Urin. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **106**. 1912. S. 239.
270. — Über die Resistenz der roten Blutkörper gegenüber hypotonischer Kochsalzlösung bei entmilzten Hunden. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **106**. 1912. S. 592.
271. Peters, Über die qualitativen Urobilinbestimmungen im Harn und Blut. Zit. nach Zentralbl. f. Biochem. **20**. 1919. S. 142.
272. Pfältzer, Der Kernikterus der Neugeborenen, eine Infektionskrankheit. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **76**. 1915. S. 685.
273. Pfannenstiel, Über den habituellen Icterus gravis der Neugeborenen. Münchner med. Wochenschr. 1918. Nr. 43.

274. **Pick**, L., Zur pathologischen Anatomie des infektiösen Ikterus. Berliner klin. Wochenschr. 1917. Nr. 19/20.
275. — E., Über die Entstehung von Ikterus. Wiener klin. Wochenschr. 1894. Nr. 26/29.
276. — E. P., und **Hashimoto**, Über den intravitalen Eiweißabbau in der Leber sensibilisierter Tiere und dessen Beeinflussung durch die Milz. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **76**. 1914. S. 89.
277. **Pilzecker**, Gallenuntersuchungen nach Phosphor- und Arsenvergiftung. Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**. 1904. S. 157.
278. **Pollack**, Über den Farbstoff des pneumonischen Sputums. Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 27.
279. **Pollitzer**, Ein Fall von hämolytischer Splenomegalie. Ges. d. Ärzte Wiens. 30. V. 1913. Wiener klin. Wochenschr. 1913. Nr. 23.
280. **Ponfick**, Über die Gemeingefährlichkeit der eßbaren Morchel. Virchows Arch. **88**. 1882. S. 445.
281. **Port**, Die Bedeutung der Milz als haematopoetisches Organ. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **73**. 1913. S. 251.
282. **Posselt**, Beziehungen zwischen Leber, Gallenwegen und Infektionskrankheiten, **Lubarsch-Ostertag**. Ergebn. d. path. Anat. 17. Jahrg. **2**. 1915. S. 719.
283. — Zur Methodik der klinischen Serumuntersuchung. Über den Nachweis kleinster Gallenfarbstoffmengen im Blutserum. Zentralbl. f. inn. Med. 28. Jahrg. 1907. S. 489.
284. **Poynton**, Some cases of jaundice in childhood. Brit. Journ. of childr. diseases. **10**. 1913. S. 145.
285. **Pribram**, Hypersplenische Hämophthisen und Stauungsmilz. Wiener klin. Wochenschr. 1913. Nr. 40.
286. **Pugliese**, Beiträge zur Lehre von der Milzfunktion. Die Absonderung und Zusammensetzung der Galle nach Exstirpation der Milz. Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiologischer Teil. 1899. S. 60.
287. **Pugliese**, Neuer Beitrag zur Physiologie der Milz. Das Eisen der Galle und des Blutes bei entmilzten Tieren. Biochem. Zeitschr. **52**. 1913. S. 423.
288. — Die Milz als Organ des Eisenstoffwechsels. Zentralbl. f. Physiol. **25**. 1911. Nr. 22.
289. **Pulvermacher**, Zur Frage des Spätikterus nach Salvarsan Derm. Zeitschr. **24**. 1917.
290. — Weitere Beiträge zur Frage des Spätikterus nach Salvarsan. Derm. Zeitschr. **27**. 1919.
291. **Quincke**, Über die Entstehung der Gelbsucht der Neugeborenen. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **19**. 1885. S. 29.
292. — Beiträge zur Lehre vom Ikterus. Virchows Arch. **95**. 1884. S. 125.
293. **Rach** und **Reuß**, Über den Ikterus und die Urobilinurie bei Scharlach. Jahrb. f. Kinderheilk. **72**. 1910. S. 422.
294. **Rautenberg**, Röntgendiagnostik bei Lebererkrankungen. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **129**. 1919. S. 296.
295. **Reiter**, Die Weilsche Krankheit. Zeitschr. f. klin. Med. **88**. 1920. S. 459.
296. **Rheder** und **Beckmann**. Über Spätikterus bei Lues nach Salvarsan-Quecksilberkur. Zeitschr. f. klin. Med. **84**. 1917. S. 234.
297. **Riedel**, Wodurch entsteht vorwiegend der reell lithogene Ikterus? Deutsche med. Wochenschr. 1914. Nr. 17.
298. **Robertson**, Urobilin in the stool — An index to blood destruction. Arch. of intern. Med. Juni 1915. Zit. nach Zentralbl. f. inn. Med. 1916. S. 568.
299. — Urobilin in the stool in pernicious anemia as influenced by splenectomy, transfusion and salvarsan. Arch. of intern. Med. Sept. 1915. Zit. wie oben. S. 567.
300. — A study of the hemolytic activity of the spleen in pernicious anemia. Arch. of intern. Med. Oktober 1915. Zit. wie oben. S. 568.

301. Rocha-Lima, Zur pathologischen Anatomie des Gelbfiebers. Verhandl. d. path. Gesellsch. **15**. 1912. S. 163.
302. Rosenthal, Fall von konstitutionellem hämolytischem Ikterus. Med. Sekt. d. schles. Gesellsch. f. vaterl. Kultur. Breslau. 20. VI. 1919. Berliner klin. Wochenschr. 1919. Nr. 40.
303. — Untersuchungen zur Chemie des Blutes beim hämolytischen Ikterus mit besonderer Berücksichtigung der Lipoide. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **132**. 1920. S. 129.
304. — und Holzer, Beiträge zur Biochemie des Blutes bei anämischen Krankheitszuständen. Biochem. Zeitschr. **108**. 1920. S. 220.
305. Roth und Herzfeld, Über das Vorkommen von Urobilin und Bilirubin im menschlichen Blutserum. Deutsche med. Wochenschr. 1912. Nr. 46.
306. Salomon und Charnass, Über die Differentialdiagnose zwischen Ulcus. Carcinom und Perniciosa auf Grund der Urobilinogenausscheidung im Stuhl. Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 50.
307. Scordo, Klinische Beobachtungen und bakterielle Untersuchungen über eine Epidemie von infektiösem Ikterus in Tripolis. Zit. nach Kongr.-Zentralbl. **6**. 1913. S. 237.
308. Schäfer, Über Weilsche Krankheit. Med. Klin. 1917. Nr. 22.
309. Schäffer, Ein Beitrag zur Ätiologie des wiederkehrenden Icterus graviditatis. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **15**. 1902. S. 897.
310. Scheel, Über den Nachweis von Gallenfarbstoff im Blutserum und dessen klinische Bedeutung. Zeitschr. f. klin. Med. **74**. 1912. S. 13.
311. Schickele, Über die sogenannte Schwangerschaftsleber und die Leberinsuffizienz. Gynäkol. Rundschau. Jahrg. 6. 1912. S. 744.
312. Schiff, Über das quantitative Verhalten der roten Blutkörper und des Hämoglobins bei Neugeborenen und Säuglingen unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Jahrb. f. Kinderheilk. **34**. S. 159.
313. Schilling, Zur Morphologie, Biologie und Pathologie der Kupfferschen Zellen. Virchows Arch. **196**. 1909. S. 1.
314. Schmidt, M. B., Über die Organe des Eisenstoffwechsels und die Blutbildung bei Eisenmangel. Verhandl. d. path. Gesellsch. **15**. 1912. S. 91.
315. — Der Eisenstoffwechsel nach Milzausschaltung. Ebenda. **17**. 1914. S. 156.
316. — Milz und Leber in ihrer Bedeutung für den Blutabbau. Sitzungsber. d. phys.-med. Gesellsch. Würzburg. Jahrg. 1916.
317. Schmincke, Über die normale und pathologische Physiologie der Milz. Münchner med. Wochenschr. 1916. Nr. 28/29.
318. Schmitz, Untersuchungen zur Pathogenese und Klinik des Icterus neonatorum. Inaug.-Diss. Gießen 1913.
319. Schneider, The splenic pathology of pernicious anemia and allied conditions. Arch. of intern. Med. Januar 1916. Zit. nach Zentralbl. f. inn. Med. 1916. Nr. 31. S. 567.
320. Schön, Zur Biochemie des hämolytischen Ikterus mit Splenomegalie. Deutsche med. Wochenschr. 1920. Nr. 33.
321. Scholz, Die differentialdiagnostische Bedeutung des Urobilinogens für Magenkrebs und Anämien. Deutsche med. Wochenschr. 1919. Nr. 3.
322. Schott, Zur Klinik der Weilschen Krankheit. Münchner med. Wochenschr. 1916. Nr. 43.
322a. Schottmüller, Über Ikterus im allgemeinen und bei der Extrauteringravidität im besonderen. Münchner med. Wochenschr. 1914. Nr. 5.
323. Schumm, Hämatin als pathologischer Bestandteil des Blutes. Zeitschr. f. physiol. Chemie. **97**. 1911. S. 32.
324. — und Brütt, Über Hämatinämie und Hämatinurie bei Eklampsie . . . . Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **80**. 1918. S. 145.
325. Silbermann, Die Gelbsucht der Neugeborenen. Arch. f. Kinderheilk. **8**. 1887. S. 401.

326. Silvestrini, Experimentelle Untersuchungen über die Veränderungen des Lebergewebes infolge der Entfernung der Milz. Zit. nach Kongreß-Zentralbl. **14**. 1920. S. 464.
327. Slawik, Studien über die physiologischen Verhältnisse des Blutes beim Neugeborenen mit besonderer Berücksichtigung der Blutplättchen. Zeitschr. f. Kinderheilk **25**. 1920. S. 212.
328. Slingenberg, Über Hämolyse in bezug zum Icterus neonatorum. Arch. f. Gynäkol. **93**. 1911. S. 87.
329. Stadelmann, Das Toluylendiamin und seine Wirkung auf den Tierkörper. Ein Beitrag zur Lehre vom Ikterus. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **14**. 1881. S. 231 u. 422.
330. — Zur Kenntnis der Gallenfarbstoffbildung. Ebenda. **15**. 1882. S. 337.
331. — Weitere Beiträge zur Lehre vom Ikterus. Ebenda. **16**. 1883. S. 118.
332. — Die Arsenwasserstoffvergiftung. Ebenda. **16**. 1883. S. 221.
333. — Der Ikterus. Stuttgart 1891.
334. Sterling, Experimentelle Beiträge zur Pathogenese des Ikterus. Arch. f. experim. Pathol. und Pharmakol. **64**. 1911. S. 468.
335. Stepp, Über die Gewinnung von Gallenblaseninhalt mittels der Duodenalsonde durch Einspritzung von Witte-Peptonlösung ins Duodenum. Zeitschr. f. klin. Med. **89**. 1920. S. 313.
336. Stern, Beiträge zur Pathologie des Ikterus. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **19**. 1885. S. 39.
337. Sternberg, Über akute Leukämie. Wiener klin. Wochenschr. 1920. Nr. 26.
338. Strauß, H., Über subakute Leberatrophie mit Ascites und deren Beziehungen zur Lebercirrhose. Deutsche med. Wochenschr. 1920. Nr. 18.
339. — Über subakute Leberatrophie mit Ascites. Berliner klin. Wochenschr. 1920. Nr. 25.
340. — Über erworbene Formen des chronisch acholurischen Ikterus mit Splenomegalie. Berliner klin. Wochenschr. 1906. Nr. 50.
341. — Beitrag zur Klinik der Hämatologie. Berliner klin. Wochenschr. 1913. Nr. 32.
342. — L., und Hahn, Über Urobilinurie und Urobilinämie. Zentralbl. f. inn. Med. **41**. 1920. Nr. 11.
343. — — Über Urobilin im Duodenalsaft. Münchner med. Wochenschr. 1920. Nr. 45.
344. Strisower und Goldschmidt, Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Milzfunktion. Zeitschr. f. ges. exp. Med. **4**. 1916. S. 236.
345. Syllaba, Über das Vorkommen von Urobilin und Bilirubin im menschlichen Serum. Deutsche med. Wochenschr. 1912. Nr. 19.
346. Symmers, Epidemic acute haemorrhagic jaundice of toxin origin. Its symptoms and pathology. Journ. of Amer. Med. Assoc. **74**. 1920. Nr. 17.
347. Szubinski, Beitrag zur feineren Struktur der Leberzelle mit besonderer Berücksichtigung der Pathogenese des Ikterus. Zieglers Beitr. **26**. 1899. S. 446.
348. Tarchanoff, Über Bildung von Gallenpigment aus Blutfarbstoff. Pflügers Arch. **9**. 1874. S. 53.
349. Thormälen, Hämatinämie und Hämatinikterus bei unterbrochener Tubenschwangerschaft. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **30**. 1918. S. 697.
350. Thörner, Zur Klinik des Icterus infectiosus. Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 34/35.
351. Tirmann, Zur Frage der Hämocytolyse und Genese der Gallenfarbstoffbildung bei Vergiftungen. Görbersdorffer Veröff. **2**. 1898. S. 136.
352. — Blutzerfall bei Diphtherie und akuter Leberatrophie. Ebenda.
353. Tischner, Vergleichende Untersuchungen zur Pathologie der Leber. Virchows Arch. **175**. 1904. S. 90.
354. Trembur und Schallert, Zur Klinik der Weilschen Krankheit. Med. Klin. 1916. Nr. 16.

355. Tsuchiya, Beiträge zur Frage der Urobilinausscheidung. Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. **7.** 1910. S. 352.
356. Türk, Die Bedeutung der Milz bei anämischen Zuständen in bezug auf Pathogenese und Therapie. Deutsche med. Wochenschr. 1914. Nr. 8.
357. Uhlenhuth und Fromme, Experimentelle Untersuchungen über die sogenannte Weilsche Krankheit. Med. Klin. 1915. Nr. 44, 46, 47.
358. Umber, Zur Klinik der akuten bzw. subakuten Leberatrophie. Deutsche med. Wochenschr. 1919. Nr. 20.
359. — Zur akuten Leberatrophie. Berliner klin. Wochenschr. 1920. Nr. 6.
360. Urizio, Vorläufige Mitteilung über Sektionsbefunde bei Icterus epidemicus. Wiener klin. Wochenschr. 1917. Nr. 46.
361. van den Velden, Icterus gravidarum. Beitr. z. Geburtsh. u. Gynäk. **8.** 1904. S. 448.
362. Virchow, Pathologische Pigmente. Virchows Arch. **1.** 1847. S. 379.
363. Vossius, Quantitative spektralanalytische Bestimmungen des Gallenfarbstoffs in der Galle. Inaug.-Diss. Gießen 1879.
364. Wechsberg, Ein Beitrag zur Lehre vom Chloroformikterus. Zeitschr. f. Heilk. **23.** Heft 3.
365. Weidenreich, Bau und morphologische Stellung der Blutlymphdrüsen. Arch. f. mikr. Anat. **65.** 1904. S. 1.
366. Weill, O., Hémolyse local et hémolyse splénique. Zit. nach Kongr.-Zentralbl. **6.** 1913. S. 641.
367. Weißenberg, Eine Ikterusepidemie. Deutsche med. Wochenschr. 1912. Nr. 31.
368. Whipple, The pathogenesis of icterus. Zit. nach Zentralbl. f. inn. Med. **32.** Jahrg. 1911. S. 864.
369. — und Hooper, Hematogenous and obstruktive icterus. Journ. of exper. med. **17.** 1913. S. 593.
370. — — Icterus, a rapid change of hemoglobin to bile pigment in the circulation outside the liver. Ebenda. **17.** 1913. S. 612.
371. — — Icterus, a rapid change of hemoglobin to bile pigment in the pleural and peritoneal cavities. Ebenda. **18.** 1916. Nr. 1.
372. — und King, The pathogenesis of icterus. Ebenda. **13.** 1915.
373. Wiener, Eine besondere Form des Icterus infectiosus (Febris icterica albanica). Med. Klin. 1917. Nr. 20.
374. Widal, Abrami und Brulé. Zit. nach Eppinger „hepato-lienale Erkrankungen“.
375. — — und Jancovesco, L'épreuve de l'hémoclasie digestive dans l'étude de l'insuffisance hépatique. Compt. rend. **171.** 1920. S. 188. Zit. nach Kongresszentralbl. **14.** 1920. S. 327.
376. Wilbur, Lyman und Addis, Urobilin its clinical significance. Arch. of intern. Med. **13.** 1914. Nr. 2.
377. Ylppö, Icterus neonatorum und Gallenfarbstoffsekretion beim Fötus und Neugeborenen. Zeitschr. f. Kinderheilk. **9.** 1913. S. 208.
378. — Über das familiäre Vorkommen von Icterus neonatorum gravis. Münchner med. Wochenschr. 1918. Nr. 4.
379. Zimmermann, Fortgesetzte Beiträge zur Funktion der Milz als Organ des Eisenstoffwechsels. Biochem. Zeitschr. **17.** 1909. S. 297.

Seit im Jahre 1908 Eppinger[78]) an dieser Stelle seine grundlegenden Ausführungen über den Ikterus veröffentlichte, hat sich die Frage nach der Pathogenese der verschiedenen Ikterusformen, seiner Zeit von Eppinger im wesentlichen auf mechanische Ursachen zurückgeführt, in mancher Hinsicht verändert. Anatomische, experimentelle und klinische Erfah-

rungen haben uns zu einer Revision der bisherigen Anschauung gezwungen. Es ist daher wohl gerechtfertigt, erneut einen Überblick über die Pathogenese des Ikterus nach dem heutigen Stande der Wissenschaft zu geben. Wie wir im Laufe unserer Ausführungen sehen werden, ist die Frage nach der Entstehung gewisser Gelbsuchtsformen heute teilweise wieder fast in Bahnen zurückgekehrt, die man schon lange als für immer verlassen betrachtet hatte. Der hämatogene und anhepatische Ikterus (Leyden[208], Virchow[362], Neumann[251], Quincke[292]) ist in neuer Form wieder auferstanden. Der erste Teil der vorliegenden Abhandlung soll eine ausführlichere allgemeine Übersicht über die verschiedene Entstehung der einzelnen Ikterusformen geben, während im speziellen Teil die Ikteruspathogenese einiger wichtigerer mit Gelbsucht einhergehender Krankheiten zusammenfassend besprochen werden soll.

Allgemeiner Teil.

Man könnte die Fälle von Gelbsucht einteilen in solche mit klinisch nachweisbarem Abschluß der Gallenwege und solche, in denen ein Hindernis für den Abfluß der Galle in den Darm klinisch nicht erkennbar ist. Eppingers[78]) Untersuchungen über das Verhalten der Gallencapillaren hatten aber für einen Teil der Fälle ohne klinischen Nachweis der Stuhlacholie gezeigt, daß es sich zwar nicht um einen totalen, so doch um einen partiellen Abschluß von Gallenwegen oder wenigstens um partielle Resorption der Galle aus den Gallencapillaren handelte.

Bei einer Anzahl anderer Gelbsuchtsformen konnte jedoch auch eine partielle Gallenstauung nicht gefunden werden. Somit muß heute die grobe Einteilung lauten:

1. Ikterusfälle mit Gallenstauung
2. Ikterusfälle ohne Gallenstauung.

Mit Hijmans van den Bergh[25]), der sich um die moderne Erforschung des Ikterus ganz besonders große Verdienste erworben hat, wollen wir für die beiden Gruppen die Bezeichnungen mechanischer und dynamischer Ikterus wählen.

Haben wir nun klinische Anhaltspunkte, um diese beiden Ikterusformen voneinander zu unterscheiden? Bis vor kurzer Zeit war dies dem Kliniker nicht möglich gewesen. Wohl konnte er in einer Reihe von Fällen vermuten, daß von einem gröberen Abschluß der Gallenwege keine Rede war, ja daß sogar auffallend viel Gallenfarbstoff in den Darm abgesondert sein mußte, wie die dunkelbraune Farbe des Stuhles und der reichliche Urobilingehalt desselben zeigte. Er konnte hämolytische Zustände an der Hand des Blutbildes vermuten, eine funktionelle Schädigung der Leberzellen, durch starke Urobilinogenurie gekennzeichnet, annehmen. Einen, wie es scheint, weit sicheren Wegweiser haben wir aber durch die Untersuchungen Hijmans van den Berghs[25, 28, 29]) erhalten. Van den Bergh war davon ausgegangen, die Ehrlich-Pröschersche Diazoprobe auf Bilirubin zum Nachweis des Gallenfarbstoffes im Blutserum anzuwenden. Es zeigte sich, daß er mit Hilfe dieser Diazoreaktion — Bildung

des in neutraler Lösung roten Azobilirubins — selbst noch kleinste Bilirubinmengen im Blutserum nachweisen konnte. Während diese Reaktion ursprünglich nur unter Zusatz von Alkohol angesetzt wurde, kam van den Bergh zuerst durch Zufall dazu, den Ablauf der Reaktion ohne Alkoholzusatz zu beobachten. Es zeigte sich nun, daß aus der Gallenblase entnommene Galle diese „direkte Diazoreaktion" ohne Alkoholzusatz prompt, eine Lösung von chemisch reinem Bilirubin dagegen überhaupt nicht gab, während Alkoholzusatz auch hier die Reaktion sofort in Erscheinung brachte. In weiteren Untersuchungen konnte der Forscher nachweisen, daß der Prozeß des Erhitzens beim Gewinnen des Bilirubins aus Rindergallensteinen für das Verlorengehen der direkten Diazoreaktion verantwortlich zu machen ist, da auch Blasengalle nach 5 Minuten langem Kochen keine oder nur verzögerte direkte Reaktion gab. Die nächste überaus wichtige Tatsache war, daß lokal in Blutergüssen oder hämorrhagischen Exsudaten gebildetes, also sicher anhepatisches Bilirubin, ebenfalls eine verzögerte direkte Diazoreaktion aufwies.

Als Hijmans van den Bergh nun diese direkte Reaktion auch an den Blutseren der Ikteruskranken anstellte, zeigte es sich, daß die Seren von Ikterusfällen, die man schon früher als hämatogen bedingt angesehen hatte (hämolyt. Ikterus, pernic. Anämie, Herzfehler usw.), eine verzögerte Diazoreaktion, die Seren von Stauungsikterusfällen dagegen einen prompten Ablauf derselben ergaben. Somit sind wir unter Anwendung dieser Untersuchungsmethode in der Lage, die einzelnen Ikterusformen in die eine oder andere Gruppe einzuordnen.

Feigl und Querner[83]) konnten in einer großen Arbeit über Bilirubinämie bereits die Angaben van den Berghs bestätigen. Neuerdings berichtet eine Arbeit von Botzian[45]) ebenfalls darüber. Feigl und Querner machten darauf aufmerksam, daß die Reaktion mitunter zweiphasig verliefe, das heißt, daß man einen prompten und einen verzögerten Anteil der Diazoreaktion unterscheiden könne.

Auch ich[205, 206]) konnte in vielen hundert Untersuchungen den verschiedenen Ausfall der direkten Diazoreaktion bei den einzelnen Ikterusformen bestätigen.

Nach meinen Beobachtungen muß man 4 Verlaufsarten der direkten Diazoreaktion unterscheiden:

1. prompt: sofortige deutliche Rotfärbung, maximale Intensität in 20 bis 30 Sekunden erreichend.

2. Zweiphasig-prompt; Kombination von prompter Reaktion mit verzögertem Anteil: sofortiger Eintritt von Rotfärbung, die aber nach 1 bis 3 Minuten noch mehr oder weniger an Intensität zunimmt.

3. Zweiphasig-verzögert; Kombination von verzögerter Reaktion mit promptem Anteil: sofort eine Spur Rotfärbung, die erst nach 1 bis 3 Minuten an Stärke zuzunehmen beginnt.

4. Verzögert: Erster Beginn der Rotfärbung 1 bis 3 Minuten oder später nach Zusatz des Reagens. Die maximale Intensität der indirekten Reaktion wird meist nicht erreicht.

Was die Technik anlangt, so ist es am zweckmäßigsten, etwa 0,25 ccm Serum und 0,2 ccm Reagens in kleinen Reagensgläschen zu mischen und mit entsprechend verdünntem Kontrollröhrchen vor weißem Hintergrund in auffallendem Tageslicht zu vergleichen.

Eine sichere Erklärung für den verschiedenen Ausfall der direkten Reaktion konnte Hijmans van den Bergh nicht geben. Daß das Bilirubin mit verzögerter Reaktion an Eiweißstoffe oder Lipoide gebunden sei und diese Verbindung erst durch das Reagens gelöst werden müsse, glaubt er auf Grund seiner betreffenden Versuche ablehnen zu müssen. Möglicherweise fehlen in dem Serum dieser Gruppe Stoffe, die in der Galle resp. im Serum des Stauungsikterus in genügender Menge vorhanden sind und dadurch das Zustandekommen der direkten Reaktion bedingen. Ein Versuch, eine solche Substanz durch Chloroform- oder Ätherextraktion aus der Galle zu gewinnen, mißlang.

Feigl und Querner[83]) glauben an eine Maskierung des Bilirubins durch Lipoide oder an einen Zusammentritt mit Proteinen zu größeren Komplexen. Eigene Untersuchungen[205]) zeigten, daß außer Alkohol und Methylalkohol nur Acetonzusatz imstande war, die sofortige Rotfärbung bei allen Seren zu erzeugen. Äther, Chloroform, Schwefelkohlenstoff, Xylol und Amylalkohol blieben ohne Einfluß auf den Ablauf der verzögerten Reaktion. Somit ist die wichtige Frage nach der Ursache dieser verschiedenen Reaktionsfähigkeit noch nicht geklärt. Tannhauser glaubte auf dem letzten Kongreß für innere Medizin (1920) darauf hinweisen zu müssen, daß es sich möglicherweise nicht um Bilirubin handle. Auch Lichtwitz[209]) und Lewin[207]) haben dies besonders für das Serum des hämolytischen Ikterus betont. Dann müßten aber alle bisher angewandten Proben ihre spezifische Gültigkeit verlieren. Denn beim hämolytischen Ikterus sind von zahlreichen Forschern die Gmelinsche, die Huppertsche, die Hammarstensche und andere ähnliche Gallenfarbstoffreaktionen positiv gefunden worden. Wir selbst konnten einen prachtvollen grünen Biliverdinring mit stark verdünntem Salpetersäure-Reagens beim Ikterus neonatorum, der, wie meine Untersuchungen zeigten, auch in die Gruppe der typisch verzögerten Reaktion gehört, nachweisen. Jedenfalls müßte diese Frage vom chemischen Standpunkte durchforscht werden, zumal die chemischen Unterschiede der beiden Serumarten auch für die noch zu behandelnde Acholurie von Wichtigkeit sind. Nicht geklärt ist auch, warum im Ablauf der verzögerten Reaktion bei den einzelnen Krankheiten noch derartig große Zeitunterschiede bis zum ersten Beginn der Rotfärbung bestehen (1 Minute bis viele Stunden!). Anscheinend hängt dies zum Teil von der Menge des im Blute kreisenden Bilirubins ab.

Von Bedeutung ist ferner, daß, wie Hijmans van den Bergh[28, 29]) fand, das Bilirubin der verzögerten Reaktion sich auch noch durch zwei weitere Besonderheiten vor dem Bilirubin der prompten Reaktion auszeichnet, nämlich durch verlangsamte Oxydationsfähigkeit und durch geringere Adsorption an den Eiweißniederschlag, der bei der quantitativen Bestimmung (s. u.) beim Zusatz des Alkohols entsteht.

Was die verschieden schnelle Oxydationsfähigkeit der beiden Serumarten anbetrifft, so hatte Hijmans van den Bergh zuerst bei Anstellung der Fürthschen Bilirubinprobe bemerkt, daß die Umwandlung des Bilirubins zu Biliverdin durch Kochen mit 10 Proz. Natronlauge bei

Seren von Stauungsikterus sehr rasch, bei anderen Seren aber oft nach 2stündigem Kochen kaum merklich eingetreten war. Des weiteren konnte der holländische Forscher zeigen, daß der Versuch, Bilirubinkristalle aus Stauungsikterusserum herzustellen wegen der schnell einsetzenden Oxydation zu Biliverdin nicht gelang, was aber bei andern Serumarten ohne Schwierigkeiten möglich war. Eigene Versuche [206]) ergaben, daß auch bei der Anstellung einer modifizierten Gmelinschen oder Hammarstenschen Probe oder besonders deutlich bei Anwendung des Trichloressigsäurereagens nach Fouchet [88]) sich auf einfache Weise die Oxydationsunterschiede der beiden Serumarten nachweisen ließen. Auch die Behandlung des Serums mit Formalin scheint für die Unterscheidung der Serumarten von Wichtigkeit zu sein, denn bemerkenswerterweise macht Beneke [24]) schon im Jahre 1914 darauf aufmerksam, daß das Bilirubin im Serum des Ikterus neonatorum sich nicht zu Biliverdin oxydieren lasse, da es bei Behandlung mit Formalin dauernd unverändert gelb bleibe und somit von dem in den Darm ausgeschiedenen Gallenfarbstoff chemisch etwas abzuweichen scheine.

Die verschiedene Stärke der Bilirubinadsorption an das Eiweißpräzipitat, die von uns und anderen Autoren bestätigt wurde, war bei größeren Bilirubinmengen im Serum stets sehr auffallend und deutlich. Während beim Stauungsikterus der Eiweißniederschlag mehr oder weniger stark gelb gefärbt war, blieb er in den anderen Fällen ungefärbt oder wenig gefärbt. Waren aber die Bilirubinmengen im Serum gering, überschritten sie die Norm nur etwa um das Doppelte oder Dreifache, so versagten die Unterscheidungsmerkmale der Oxydation und Adsorption und es kam allein der Ausfall der direkten Diazoreaktion in Frage, um diese Fälle des „latenten Ikterus" (s. u.) ebenfalls einordnen zu können.

Wenn wir auch heute noch nicht sicher sagen können, worauf die Unterschiede der beiden Bilirubinarten beruhen, so können wir doch soviel mit Hijmans van den Bergh als sicher betrachten, daß das Bilirubin der Sera mit prompter direkter Diazoreaktion von einer Resorption der schon im Gallengangsystem befindlichen Galle, durch allgemein gesagt „mechanische" Vorgänge bedingt herrühre, während das Bilirubin der Sera mit verzögerter Reaktion nicht durch Gallenstauung und — Resorption, sondern, vorsichtig ausgedrückt, auf andere Weise in das Blut gelangt sei. Wir werden uns mit dieser Frage noch eingehend zu beschäftigen haben. Somit wollen wir an der Hand der Unterscheidungsmöglichkeit der beiden Bilirubinarten, die ich [206]) „Stauungsbilirubin" und „funktionelles Bilirubin" nenne, an die Einordnung der einzelnen Ikterusformen gehen.

Bevor wir nun die Besprechung der Pathogenese der durch Gallenstauung hervorgerufenen Ikterusarten beginnen, soll noch auf einen zweiten für die Ikterusdiagnose wichtigen Punkt hingewiesen werden, nämlich auf die quantitative Gallenfarbstoffuntersuchung des Blutserums. Die Bilirubinämie ist ja doch das Primäre beim Ikterus, die Gelbfärbung

der Haut sekundär. Schon früher wurde von zahlreichen Forschern auf die Wichtigkeit der Blutuntersuchung hingewiesen, da wir hier das An- und Abklingen eines Ikterus am frühesten diagnostizieren können. Zahlreiche Methoden wurden dazu angegeben, die verschiedentlich auch schon in quantitativ abschätzender Weise angewandt wurden (Hammarsten[122]), v. Fürth[100]), Gilbert[113]), Scheel[310]), Hannema[123]), Hamel[121]) Bouma[47]), Biffi[31]), Obermayer und Popper[252]), Roth und Herzfeld[308]), Lehndorf[198]), Syllaba[345]), Pakuscher[258]), Fouchet[88]). Zusammenstellung bis zum Jahre 1901 bei Posselt[283]).

Bei diesen Beobachtungen spielte zum Teil der Ausfall von verschiedenartigen Oxydationsproben, zum Teil die Beobachtung und Vergleichung der Stärke der Gelbfärbung eine Rolle. In letzter Zeit hat Meulengracht[227]) eine auf diesem Prinzip der Farbenvergleichung beruhende Methode erneut angegeben. Hijmans van den Bergh[25]) hat derartige Untersuchungen schon 1913 in genau der gleichen Weise vorgenommen und sie aus einer Reihe von Gründen abgelehnt. Mit allen diesen Methoden lassen sich keine so exakten Resultate erhalten wie mit der von Hijmans van der Bergh[26, 27]). eingeführten colorimetrischen Methode, die auf der Verwertung der Ehrlich-Pröscherschen Diazoreaktion beruht und am Alkoholextrakt des Serums angestellt wird. Wenn auch schon Feigl und Querner[83]) die Diazoreaktion zu grob abschätzenden quantitativen Beobachtungen benutzt hatten, so sind wir erst seit van den Berghs Angaben imstande, den Blutbilirubinspiegel zahlenmäßig anzugeben*). So fand der holländische Forscher für den normalen Bilirubingehalt beim Menschen die Werte von etwa 0,3—0,5 Bilirubineinheiten, d. h. der Bilirubingehalt betrug 0,3—0,5 : 200000. Übersteigt der Bilirubingehalt diese Zahlen, so haben wir zuerst einen „latenten Ikterus“ vor uns. Ein echter, sichtbarer Ikterus entsteht erst, wenn der Schwellenwert von 4 Bilirubineinheiten eine gewisse Zeitlang, in der sich die Gewebe imbibieren, überschritten ist. Vielleicht ist hierbei auch noch eine spezifische Durchlässigkeit der Gefäßendothelien für den Farbstoff mit in Betracht zu ziehen (van den Bergh[25]). Auch scheint das funktionelle Bilirubin schwerer in die Gewebsflüssigkeit zu diffundieren als das Stauungsbilirubin. Bei totalem Abschluß der Gallenwege können die Blutbilirubinwerte auf 30 bis 40 Einheiten ansteigen. Die Ausscheidung des Bilirubins durch die Nieren ist ebenfalls an den Schwellenwert von 4 Bilirubineinheiten, wenigstens bei Stauungsikterusfällen gebunden. (Vergleiche hierzu den Abschnitt über Acholurie). Beim Abklingen des Ikterus kann trotz Abfall des Blutbilirubinspiegels unter die Schwelle von 4 Einheiten die Gelbfärbung der Haut noch bestehen bleiben, da die Gewebe den Farbstoff länger festhalten. So ist es möglich, daß bei noch sichtbarem Ikterus im Blut nur noch verhältnismäßig wenig Bilirubin angetroffen wird und der Urin

*) Anm. b. d. Korrektur. Neuerdings ist von Haselhorst ein dem Sahlischen Hämoglobinometer ähnlicher Apparat zur Bilirubinbestimmung im Serum angegeben worden (Münchner med. Wochenschr. 1921. Nr. 6). Es wäre empfehlenswert, statt der vorhandenen Einteilung eine solche nach Bilirubineinheiten zu setzen.

gallenfarbstoffrei ist. Ich habe diese Methode in über 500 Untersuchungen[205, 206]) angewandt und mich von ihrem Wert überzeugen können. Die genannten Zahlen van den Berghs konnten auch wir bestätigen, ebenso wie Bauer und Spiegel[16]) und Botzian[44]), die ebenfalls quantitative Untersuchungen mit dem van den Berghschen Verfahren gemacht haben*).

I. Der Ikterus durch Gallenstauung („mechanischer Ikterus").

Die erste Hauptgruppe dieser Ikterusformen ist durch die „totale Gallenstauung", durch den vollständigen Abschluß der Galle vom Darm gekennzeichnet. Hier hat seit langer Zeit das Experiment Aufklärung gebracht und doch sind bis heute eine Reihe von Fragen immer noch umstritten, wird doch von einigen Forschern selbst nach der Unterbindung des Ductus choledochus dem mechanischen Moment nur eine sekundäre Rolle zuerteilt. (Minkowski[235]), Browicz[50]), Sterling[334]), u. a.). Nach Eppingers[56, 77, 78]) Untersuchungen müssen wir zur Erklärung des Stauungsikterus in erster Linie die pathologischen Veränderungen der Gallencapillaren in Betracht ziehen. Bekanntlich konnte er beim Menschen schon 48 Stunden nach Verschluß des Ductus choledochus eine Erweiterung der Gallencapillaren, Verlängerung ihrer distalen Enden und Einrisse nach den Lymphräumen hin feststellen. Sekundär kommt es dann zu Nekrosen von Leberzellen und schließlich auch zu Einrissen der Blutcapillaren. Abramamow[2]), Abramamow und Samoilowicz[2]), Jagic[164]), Tischner[353]) erhoben ähnliche Befunde. Somit schien der Gallenfarbstoff zuerst auf dem Wege der Lymphbahnen in das Blut zu gelangen, wie es auch die alten Experimente mit Verzögerung des Ikterus nach gleichzeitiger Unterbindung des Ductus thoracicus zu lehren schienen (Fleischl[87]), Harley[124]), Frey[93]). Gerhardt[108, 109]) dagegen erhielt beim Hunde Ikterus, auch wenn der Brustmilchgang unterbunden wurde; der Ikterus blieb aber aus, wenn nach der Unterbindung des Gallenganges eine Lymphfistel angelegt wurde. Neuerdings behaupten Whipple[368]) und King[372]), daß die Resorption des Bilirubins nur durch die Lebercapillaren geschehe und die Lymphbahnen nur eine untergeordnete Rolle spielen. Zu gleichen Resultaten kamen Lepage und Wertheimer (zit. nach Eppinger[79]). Somit ist in dieser Frage noch keine Einigkeit erzielt. Es ist jedenfalls auffallend, daß beim Hunde der Stauungsikterus nach einfacher Unterbindung des Gallenganges erst 4 bis 5 Tage später einsetzt, während er bei Unterbindung des Ductus choledochus und gleichzeitiger Injektion einer Wachsemulsion in die Gallengänge bereits nach 24 Stunden sichtbar wird (Affanassiew[4]). Bei operativer Verbindung der Gallenblase mit der vena cava tritt beim Hunde nach 45 Stunden schwerster Ikterus auf (Bürger und Fischer[59]). Nach Eppingers[80]) neuester kurzer Angabe sollen schon innerhalb der ersten 24 Stunden nach Beginn eines Gallengangsverschlusses im Serum vermehrte Bilirubinmengen nachweisbar sein.

*) Botzian betrachtet noch Blutbilirubinwerte bis zu 1,5 Einheiten als physiologisch. Vergleiche hierzu die Ausführungen auf Seite 275 oben.

Eine nähere Angabe, ob es sich um Beobachtungen am Menschen oder am Tier handelt, fehlt. In eigenen Experimenten an Kaninchen*) gelang es mir dreimal bereits 20 und 22 Stunden nach der Unterbindung des Ductus choledochus mehr oder weniger reichlichen Übertritt von Bilirubin in das Blut exakt mittels der Diazoreaktion nachzuweisen. Dabei ergab die direkte Diazoreaktion einmal zweiphasig-prompten, zweimal prompten Ablauf, wie wir es nach den Anschauungen Hijmans van den Berghs auch erwarten mußten. Bei einem vierten Tier jedoch zeigte sich bis 42 Stunden nach der Operation keine oder eine nur unbedeutende Bilirubinvermehrung im Blut und zwar vom Typus des funktionellen Bilirubins. Daraufhin wurde am 3. Tage nach der Operation eine erneute Laparatomie gemacht, die uns von der eingetretenen stärksten Gallenstauung überzeugte. Das einige Stunden später kurz vor dem Exitus entnommene Blut enthielt nun deutlich vermehrten Gallenfarbstoff. Aber auch jetzt war der Ablauf der Reaktion noch ein zweiphasig-verzögerter und nicht wie bei den anderen beiden Tieren ein prompter! Ebenso zeigte sich bei einem fünften Tier erst am 4. Tage nach der Operation prompte Reaktion bei höheren Blutbilirubinwerten. Während der ersten 3 Tage nach der Unterbindung verlief die Reaktion bei 0,85 bis 1,75 Einheiten verzögert, bzw. zweiphasig-verzögert. Die experimentelle Gallenstauung kann also ganz verschiedenen Verlauf nehmen. Eine genauere Besprechung dieser Experimente und der verschiedenen sich dabei ergebenden Fragestellungen würde hier zu weit führen und sei daher auf die Veröffentlichung verwiesen.

Gegenüber den Anschauungen Eppingers[78]) betonte Minkowski[235]), daß er den Ikterus bei Gallenstauung als durch „Paracholie" bedingt ansehe. Durch die Gallenstauung würden die Leberzellen geschädigt und secernierten die Galle in falscher Richtung zu den Blutcapillaren hin. Von Minkowski angeregte Untersuchungen Sterlings[334]) zeigten dann, daß beim Hunde nach Unterbindung des Ductus choledochus zur Zeit des beginnenden Skleralikterus und der schon eingetretenen Bilirubinausscheidung im Harn die Gallencapillaren wohl sehr stark erweitert waren, aber keine Einrisse aufwiesen. Auch Ogata[253]) fand bei gallengestauten Hunden keinen zeitlichen Parallelismus zwischen dem Eintritt des Ikterus und dem sichtbaren Durchbruch der Gallencapillaren, der erst in den späteren Stadien erfolgt. Ogata glaubt, daß auch ohne Einrisse die erweiterten Gallencapillaren bei dem erhöhten Druck im Gallengangsystem durchlässig werden. Auch weist er auf die schon im frühesten Stadium entstehenden Leberzellnekrosen hin. Wie es scheint, liegen diese Verhältnisse beim Menschen und den einzelnen Tieren verschieden. Daran jedenfalls müssen wir an Hand des prompten Ausfalls der direkten Diazoreaktion im Blutserum festhalten, daß wir im Blut dieser Fälle ein Bilirubin finden, das die ausscheidenden Leberzellen passiert hat und sich schon in den Gallenwegen befand. Bilirubinämie, die auf Funktionsstörung der

*) „Experimentelle Untersuchungen zum mechanischen und dynamischen Ikterus." Erscheint in Bd. 136 des Deutsch. Arch. f. klin. Med.

Leberzellen zurückgeführt werden muß, gibt, wie wir sehen werden, verzögerten Ausfall der Diazoreaktion.

Wie Sterling und Ogata beim Hunde und Neukirch[248]) beim Neugeborenen mit kongenitalem Verschluß der Gallengänge nachwiesen, finden sich auch beim mechanischen Stauungsikterus die von Eppinger[78]) für die Ikterusfälle bei Hämolyse also für den pleiochromen Ikterus als charakteristisch angesehenen „Gallenthromben“. Es sind dies wohl mit Gallenfarbstoff imprägnierte, die Gallencapillaren verstopfende Eiweißgerinnsel, die übrigens vor Eppinger schon im Jahre 1883 von Affanassiew[4]) beschrieben sind. Kretz[191]) fand solche Gallenthromben auch beim Stauungsikterus des Erwachsenen, hier allerdings nur als sekundäre Komplikation bei chronischem Verlauf der Erkrankung. Er glaubt die Gallenthromben des chronischen Stauungs-Ikterus auf eine Zerstörung von roten Blutkörperchen durch die Gallensäuren zurückführen zu dürfen, zumal sich bei diesen Zuständen regelmäßig Eisenpigment in den Leberzellen nachweisen ließ. Experimentelle Gallengangsunterbindung an Katzen hatte in der Tat das Eintreten einer schweren Anämie zur Folge (Lepehne[195]). Nach Eppinger[78]) scheint allerdings — beim Menschen — eine weitgehende Auflösung der Erythrocyten bei unkompliziertem Gallengangsverschluß nicht vorzukommen. Seiner Ansicht nach ist für das Zustandekommen der Gallenthromben eine qualitative Veränderung der Galle z. B. eine Albuminocholie (vgl. Brauer[48]), Lang[197]) Pilzecker[277]) von Bedeutung. Wenn wir hier vorweg nehmen, daß diese Gallenthromben sich auch bei der Phosphor- und Arsenvergiftung, sowie bei der akuten gelben Leberatrophie, bei Sepsis und in gewissen Fällen von cyanotischem Ikterus bei Herzkranken finden, andererseits aber bei dem hämolytischen Ikterus und bei der Gelbsucht der perniciösen Anämie mit ihrer starken Pleiochromie in der Regel nur selten anzutreffen sind, so kann die Hämolyse und die consecutive Pleiochromie an sich nicht als die Entstehungsursache dieser Gebilde angesehen werden. Man muß die Gallenthromben vielmehr als Ausdruck einer toxischen Schädigung der Leberzellen betrachten, als deren Folge eben eine qualitativ veränderte Galle abgesondert wird. Sie können auch ohne nebenhergehende Hämolyse auftreten, wenn auch oft beides vereint als Folgen derselben Giftwirkung beobachtet wird.

Wenn wir uns jetzt zu den Krankheiten wenden, bei denen ein Ikterus durch totale Gallenstauung zustande kommt, so können wir wieder zwei Unterabteilungen auseinanderhalten. In der einen Gruppe ist die Gallenstauung rein mechanisch, in der anderen durch Entzündung der größeren Gallenwege bedingt. Da es sich hier um altbekannte Anschauungen handelt, dürfte es genügen, darauf hinzuweisen, daß zu den rein mechanisch bedingten Ikterusfällen diejenigen gehören, die durch Tumoren der Gallenwege (Carc. der Papilla Vateri usw.), durch Verziehung des Ductus choledochus durch narbige Stränge und Verwachsungen (Ulcus duodeni, ulcus ventriculi), durch die seltenen Verlegungen durch entzündlich oder carcinomatös geschwollene Drüsen oder durch Ascaridenknäuel und schließlich durch Steinverschluß des Ductus

choledochus verursacht sind. Aber gerade bei der Cholelithiasis spielen zumeist die rein mechanischen Vorgänge keine ausschlaggebende Rolle, sondern entzündliche Erscheinungen an den Gallenwegen sind es, die den Ikterus bedingen. Entzündliche Cholangitis bzw. Cholangie (Naunyn[244]) der größeren Gallenwege dürfte auch bei verschiedenen Infektionen (Bact. coli, Bacillus typhosus und paratyphosus (Fränkel[89]) der Anlaß eines mitunter auftretenden totalen Stauungsikterus sein. Daß auch beim Ikterus catarrhalis (Ikterus simplex nach Eppinger) mitunter totale Gallenstauung beobachtet werden kann, ist bekannt. Treffend bezeichnet Naunyn diese Form des catarrhalischen Ikterus als „Ikterus duodenalis". Entzündliche Schwellung der Duodenalschleimhaut und der Schleimhaut des unteren Choledochusteiles sind wohl als Ursache der Gallenstauung anzuschuldigen, wenn auch Kretz[191]) derartige Veränderungen bei Ikterus catarrhalis nicht anerkennen will.

Eine umfassendere Bedeutung als die totale Gallenstauung hat für die Pathogenese des Ikterus die „partielle Gallenstauung" bzw. „partielle Gallenresorption". Während in der Gruppe der totalen Gallenstauung der acholische Stuhl den völligen Abschluß der Galle vom Darm anzeigt, finden wir in den Ikterusfällen dieser Gruppe einen mehr oder weniger stark gefärbten Stuhl. Es kommt hier zu einem bezirksweisen Verschluß höher liegender Abschnitte des Gallengangssystems oder zu einer Gallenresorption aus angerissenen Gallencapillaren. Diese Veränderungen können entweder auf mechanischem oder auf toxisch-infektiösem Wege veranlaßt sein. Mechanisch bedingten partiellen Gallenverschluß finden wir bei Lebertumoren (Tumormetastasen), bei der Lebercirrhose und beim Hepar lobatum der Lues (Eppinger[78, 80]), Abramow[2, 3]), Jagic[164]). Tumormassen oder Bindegewebswucherungen schnüren Teile des Gallengangsystems ab und lassen dahinter die eingangs geschilderten Stauungsveränderungen an den Gallencapillaren entstehen. Je nach der Zahl der abgeschnürten Teile wird der Ikterus ein latenter oder sichtbarer sein. Eigentümlicherweise trifft man mitunter auf Fälle, bei denen die Leber von zahlreichen Tumormetastasen durchsetzt ist (Autopsie) und sich dennoch im Serum normale Bilirubinwerte finden (Feigl und Querner[83]), Meulengracht[227]), Lepehne[205, 206]). Da bei der Lebercirrhose insbesondere den sog. hypertrophischen Formen auch noch andere Vorgänge für die Entstehung des Ikterus von Bedeutung sind, werden wir dieser Krankheit noch mehrfach begegnen.

Ein größeres Krankheitsgebiet umfaßt die auf infektiös-toxischem Wege zustande gekommene primäre partielle Gallenstauung und partielle Gallenresorption. Das anatomische Substrat dieser Ikterusformen sind entzündliche Veränderungen der inter- und intraacinösen Gallengänge (Cholangiolien oder Capillarcholangien nach Naunyn) oder toxisch bedingte Gallenthromben, hinter denen die Gallencapillaren sich erweitern und einreißen oder, worauf Eppinger[80]) neuerdings besonders hinweist, passive Eröffnung der Gallencapillaren infolge von Leberzellnekrosen (Hepatitis parenchymatosa). Wir sehen also, daß auf verschiedene Art und Weise der Gallenfarbstoff, der sich schon in den ab-

führenden Gallenwegen befand, in die Lymph- und Bluträume zurückgelangt. Somit erklärt sich auch der im Serum dieser Ikterusfälle anzutreffende prompte Ablauf der direkten Diazoreaktion. Hierher haben wir den Ikterus bei Cholelithiasis, bei Ikterus catarrhalis und bei Ikterus epidemicus in der Mehrzahl der Fälle zu rechnen (s. spez. Teil). Ebenso müssen wir den Ikterus bei Lues, soweit nicht das hepar lobatum in Betracht kommt (s. o.), hier einreihen. Gallenthromben und Cholangien finden sich auch bei Lebercirrhosen, sowie beim Ikterus, der bei Leberabszeß auftritt. Die akute Leberatrophie ist ebenfalls an dieser Stelle zu nennen. Die bei ihr gefundenen Gallenthromben (Umber[358, 359]), Eppinger[78, 79]) u.a.) die Eröffnung der Gallencapillaren in den nekrotischen Gebieten, die prompte direkte Diazoreaktion (Feigl und Querner, Lepehne) rechtfertigen diese Anschauung. Dasselbe Bild bietet die Phosphorvergiftung (Eppinger[78]), wenn auch Sterling[334]) die Einrisse der Gallencapillaren, Tischner[353]) sogar die Gallenthromben, aber auch den Ikterus vermißt haben wollen. Dieselben pathologischen Veränderungen finden sich beim Ikterus durch Chloroformvergiftung (Fränkel[92]), Wechsberg[364]), Bandler[15]), Kast und Mester[174]), Eppinger[80]) bei der Arsen- und Salvarsanvergiftung (vgl. Rheder und Beckmann[296]), Pulvermacher[289, 290]) und andere) und bei Vergiftungen durch Knollenblätterschwamm (Herzog[138]), Fränkel[91]). Auch ein Fall von Sublimatvergiftung mit latentem Ikterus bei prompter Diazoreaktion (Feigl und Querner) dürfte hierher gehören. Daß bei diesen Vergiftungen auch ein blutzerstörender Anteil eine Rolle spielt und diese Erkrankungen daher eigentlich in die zweite Hauptgruppe gehören, wie die dort noch abzuhandelnden zahlreichen Intoxikationen mit sekundärer partieller Gallenstauung, erscheint unwahrscheinlich. Bei der Phosphorvergiftung könnte man an Hand der von Stadelmann[333]) nachgewiesenen Pleiochromie daran denken, was aber von Naunyn[244]) abgelehnt wird (s. auch spez. Teil akute Leberatrophie). Vom Salvarsan erwähnt Robertson[299]) direkt das Fehlen erhöhter Urobilinausscheidung im Stuhl, was gegen Pleiochromie und Blutzerstörung spricht (s. u.). Von anderer Seite wird aber auch beim Salvarsanikterus starke Urobilnurie beschrieben (cf. Kleeberg[182]). Genaue qualitative Serumbilirubinbestimmungen würden in diesen Fällen zur Klärung der Sachlage wesentlich beitragen. Soweit mir die Literatur zugänglich war, sind sie bisher noch nicht durchweg angestellt worden. Beim Salvarsanikterus konnte ich auf der Höhe der Gelbsucht bisher stets einen prompten Ablauf, Kleeberg[182]) dagegen unter 6 Spätikterusfällen 2mal verzögerten Ablauf der direkten Reaktion beobachten. Vielleicht waren dies Fälle mit abklingendem Ikterus, da in diesem Stadium des Salvarsanikterus, wie mir eine eigne Beobachtung zeigte, die direkte Reaktion verzögert verläuft (vgl. spez. Teil: Ikterus catarrhalis). Die später zu besprechende Beobachtung von Kuczynski[195]) weist allerdings auch auf hämolytische Vorgänge hin. In einem Falle von Knollenblätterschwammvergiftung ohne Ikterus sahen Feigl und Querner ebenfalls prompte Reaktion.

Der bei der Gravidität mitunter beobachtete Ikterus ist auch

hier anzureihen. Natürlich kann bei der Gravidität jede der bisher angeführten Ikterusarten auftreten, andrerseits aber weist Hofbauer[151, 152]) auf mikroskopisch erkennbare Gallenstauung als prinzipiellen Befund der Schwangerschaftsleber hin, was aber nicht unbestritten blieb (Heinrichsdorff[131]), Schickele[311]), Opitz[255]). An einer Anzahl von Graviden konnte dann gezeigt werden, daß in 50 Proz. der Untersuchten ein geringer latenter Ikterus, eine Hyperbilirubinämie bestand und daß in 67 Proz. die direkte Diazoreaktion prompt verlief im Gegensatz zu dem verzögerten Ablauf im Serum des Gesunden (Lepehne[206]). Somit waren die Widersprüche anscheinend geklärt und eine geringgradige Gallenstauung (toxisch bedingte Gallenthromben und wohl auch Leberzellnekrosen) für einen Prozentsatz der Graviden festgestellt. Bei der Eklampsie fanden sich keine stärkeren Veränderungen als bei der normal verlaufenden Gravidität. Ob auch die von verschiedenen Autoren beschriebenen Fälle von in jeder Schwangerschaft rezidivierendem Ikterus hierher oder unter den dynamischen Ikterus zu rechnen sind, muß neuen histologischen und serologischen Untersuchungen überlassen bleiben (vgl. Brauer[49]), Schäffer[309]), Benedikt[23]), Van den Velden[371]). Erwähnt sei noch, daß van Herwerden[134]) in der Fistelgalle einer Gravida keine Bilirubinvermehrung nachweisen konnte.

Als letzte Gruppe der infektiös-toxisch bedingten primären partiellen Gallenstauung und -Resorption haben wir jetzt die Sepsis und eine Anzahl von Infektionskrankheiten zu besprechen. Bei diesen Erkrankungen nähern wir uns schon der zweiten großen Hauptgruppe der Ikterusformen, bei denen keine oder nur eine sekundäre Gallenstauung vorhanden ist. Der septische Ikterus galt früher als Typus des hämatogenen Ikterus. Es soll auch nicht bestritten werden, daß gewisse hämolytische Vorgänge mit eine Rolle spielen können. Im wesentlichen aber ist der Ikterus wohl auf primäre toxische partielle Gallenstauung und -Resorption infolge von Gallenthrombenbildung und Eröffnung der Gallencapillaren durch Leberzellnekrosen zurückzuführen. Hierfür spricht, daß in allen von mir untersuchten Sepsisfällen[206]), wenn auch nur ein latenter Ikterus vorlag, ja selbst wenn eine Erhöhung der Blutbilirubinwerte nicht bestand, nicht die normale verzögerte Reaktion, sondern die prompte Reaktion der Gallenstauung angetroffen wurde. Entsprechend finden wir bei Feigl und Querner[83]) einen Fall von Sinusthrombophlebitis mit hämolytischen Streptokokken im Blut, sowie eine Cholecystitis mit subphrenischem Absceß ebenfalls mit prompter Diazoreaktion verzeichnet, während sie bei einer Angina necroticans mit toxischem Ikterus eine zweiphasige Reaktion notieren. Eppinger[77, 78]) konnte in zwei Fällen von Ikterus bei puerperaler Sepsis und in einem dritten Sepsisfall Stauungserscheinungen im Gallengangsystem nachweisen, wenn es ihm auch nicht gelang, Gallenthromben zu finden und er an farblose Gerinnsel in den Gallencapillaren dachte. Weiterhin beschreibt Ogata[254]) einen Fall von septischem Ikterus, bei dem er in den Leberläppchen drei Zonen unterscheiden konnte: Eine periphere intakte Zone, eine intermediäre Zone mit Nekrose der Leberzellen und Zerstörung der Gallencapillaren und eine zentrale Zone mit

hochgradig erweiterten, eingerissenen und durch Gallenthromben verstopften Gallencapillaren. Er sieht die intermediäre Nekrose als Ursache der Gallenstauung an. Eppinger[80]) bestätigt neuerdings diese Befunde und legt den Hauptwert auf die Leberzellnekrosen („Ikterus durch Destruktion des Leberparenchyms"). Auch beim Gelbfieber sind ganz ähnliche intermediäre Nekrosen gefunden worden, die Einrisse der Gallencapillaren zur Folge haben (Rocha-Lima[301]), Eppinger[80]).

An die Sepsis seien die akute Leukämie und die schweren Fälle von Lungentuberkulose angeschlossen, da auch hier eine prompte Diazoreaktion die Regel zu sein scheint (Lepehne[206]). Bei der Tuberkulose mögen sekundäre septische Infektionen eine Rolle spielen, die akute Leukämie wird ja neuerdings von Sternberg[337]) wieder als Sepsis angesprochen. Daß bei fast allen Infektionskrankheiten Ikterus auftreten kann, ist bekannt, und sei auf das zusammenfassende Referat von Posselt[282]) verwiesen. Die genauere Durchforschung dieser Gruppe mittels der qualitativen Diazoreaktion steht noch in den ersten Anfängen. Feigl und Querner haben bereits eine Anzahl von Infektionskrankheiten mit und ohne Ikterus auf diese Weise untersucht, ohne aber auf die prinzipielle Wichtigkeit hinzuweisen. Bei Paratyphus fanden sie schwach positive zweiphasig-verzögerte Diazoreaktion, ferner eine ausgesprochene Bilirubinämie von verzögertem Typus beim Fleckfieber, während sie bei Diphtherie in der Regel erhöhte Bilirubinämie vermißten. Auch bei Scharlach haben sie nur selten Bilirubinämie gefunden. Meine Untersuchungen erstreckten sich bisher auf wenige Fälle von Erysipel, Tetanus Typhus und Scharlach. Beim Erysipel und Tetanus fanden sich mehr oder weniger erhöhte Blutbilirubinwerte und sowohl prompter wie zweiphasig-prompter, als auch einmal verzögerter Ausfall der direkten Reaktion. Bei Typhus und Scharlach scheint auch ein geringgradiger „latenter Ikterus" die Regel zu sein (vgl. Reuß und Rach[293]). Jedoch weist der zweiphasige, mit meist überwiegend verzögertem Anteil, oder der rein verzögerte Ausfall der Reaktion darauf hin, daß wir es hier, wie bei den oben erwähnten Infektionskrankheiten, schon mehr mit Fällen zu tun haben, bei denen die Gallenstauung zunächst keine oder nur eine sekundäre Rolle spielt. Trotzdem ist es wahrscheinlich, daß auch bei diesen Infektionskrankheiten, wenn es zu einem sichtbaren stärkeren Ikterus kommt, Gallenstauung durch Gallenthromben und Leberzellnekrosen als Entstehungsursache angesehen werden muß.

II. Der Ikterus ohne Gallenstauung („dynamischer Ikterus").

Schon immer wurde die Gruppe der Ikterusformen bei gewissen Vergiftungen (Arsenwasserstoff, Lorchelvergiftung usw.) und bei einigen Krankheiten (Herzfehler, paroxysmale Hämoglobinurie, Malaria) seit Minkowskis[236]) erstem Hinweis im Jahre 1900 auch der hämolytische Ikterus als nicht ohne weiteres durch Gallenstauung erklärlich angesehen. Die verschiedensten Ansichten über die Pathogenese dieser Formen wurden aufgestellt. Die Theorie der hämatogenen Entstehung

der Gallenfarbstoffe, die von Virchow[362], Neumann[249-251], Leyden[208] und Quincke[292] verfochten wurde, verlor nach den berühmten Experimenten von Minkowski und Naunyn[238] an entleberten Gänsen und von Stern[336] an Tauben, deren Leber aus der Zirkulation ausgeschaltet war, in Deutschland den Boden. Es sollte sich auch in diesen Fällen um einen Resorptionsikterus handeln, zumal vielfach Gallensäuren im Urin gefunden wurden. Stadelmann[329-333] wies dann in seinen bekannten Experimenten nach, daß bei der Arsenwasserstoff- ebenso wie bei der Toluylendiaminvergiftung eine äußerst gallenfarbstoffreiche, dickflüssige und zähe Galle gebildet werde, der später ein schleimiges, farbloses Sekret folgen könne. Er stellte die Theorie der Gallenrückstauung in den feineren Gallenwegen als Folge dieser Pleiochromie auf, was jedoch nicht allgemeine Anerkennung fand. Insbesondere wurden die Ikterusfälle mit normaler oder sogar besonders dunkler Stuhlfarbe hierdurch nicht erklärt. So wandte man sich der Leberzelle selbst zu und versuchte Funktionsstörungen der Leberzellen zur Erklärung herbeizuziehen. Die Leberzellen sollten unter gewissen pathologischen Bedingungen den in ihnen gebildeten Gallenfarbstoff nicht wie in der Norm nur in die Gallencapillaren, sondern auch in das Blut abgeben. Hierauf basieren die genügend bekannten Theorien Minkowskis[235, 237], von der Parapedese, Picks[275] von der Paracholie und Liebermeisters[210] vom akathektischen Ikterus. Histologische Untersuchungen von Browicz[50], Nauwerck[245], Szubinski[347] und die experimentellen Beobachtungen Sterlings[334] sollten diese Theorien stützen. Kretz[191] nennt sie „spekulative Ableitungen aus klinischer Beobachtung", die sich ebensowenig beweisen ließen, wie ein Widerspruch gegen sie erhoben werden konnte. Eppinger[76 78] versuchte dann auch diese Ikterusfälle auf mechanischem Wege zu erklären und zwar auf Grund seiner Befunde der Gallenstauung infolge Gallenthrombenbildung, die er als charakteristisch gerade für die Gruppe des Ikterus bei Hämolyse ansprach. Wir haben schon gesehen, daß die Gallenthromben wohl nicht spezifisch für die Hämolyse sind und daß sie, wie Eppinger[79] selbst zugibt, z. B. beim hämolytischen Ikterus keine wesentliche Rolle spielen. Andererseits muß man aber daran festhalten, daß sich in diesen Ikterusfällen ohne Gallenstauung doch bei einer Anzahl derselben sekundär Gallenthromben bilden und somit eine sekundäre partielle Gallenstauung hinzutreten kann, worauf wir später zurückkommen. — Schließlich führten Kretz[192] und Abramow[3] den Ikterus dieser Krankheiten auf nekrotischen Leberzellschwund und dadurch entstandene Komunikation zwischen Gallencapillaren und Lymphspalträumen zurück.

In neuerer Zeit fanden sich nun aber Beobachtungen und Experimente, die die Frage nach der Pathogenese dieser Ikterusformen in ein neues Licht setzten und uns zu einer Revision unserer Anschauungen führten. Pugliese[286-288] konnte im Jahre 1899 experimentell nachweisen, daß nach Milzexstirpation der Farbstoffgehalt der aus einer Gallenfistel gewonnenen Galle auf die Hälfte herabsinkt. Nachprüfungen durch Charrin und Moussu[64] er-

gaben das gleiche Resultat. Paulescu[262]) und Wipple und Hooper[369]) konnten diesen Befund allerdings bei ihren Experimenten nicht bestätigen. Dagegen sahen die amerikanischen Forscher nach Anlegen einer Eckschen Fistel den Pigmentgehalt der Galle auf $^1/_3$ bis $^3/_4$ der Norm heruntergehen. Die von Eppinger[79]) erneut angestellten Versuche mit exakten spektrophotometrischen Analysen der ausgeschiedenen Gallenfarbstoffmengen ergaben bei manchen Hunden „gewaltige Unterschiede in der Farbstoffausscheidung vor und nach der Milzexstirpation", in anderen Versuchen jedoch war kaum eine Differenz feststellbar. Eppinger erklärt die Unterschiede durch verschieden starke hämolytische Funktion der Milz (s. u.) zur Zeit der Operation — Pugliese[286]) zeigte ferner, daß entmilzte Hunde bei Pyrodinvergiftung keinen Ikterus bekommen und die Vergiftung besser ertragen, was später Zimmermann[379]) und Fanny Albrecht[7]) gegenüber der gegenteiligen Ansicht von Meinertz[227]) bestätigten. Bei einer ganzen Reihe anderer Vergiftungen wurden dann die gleichen Beobachtungen gemacht. So sah Banti[12]) als Erster den Ikterus nach Toluylendiaminvergiftung ausbleiben, wenn vorher die Milz entfernt worden war. Hunter, Biondi u. a. konnten dieselben Erfahrungen machen. Nachdem Paton und Goodall[260]) im Jahre 1903 diese Angabe wieder bestritten, wurde sie erneut von Joannowicz[168, 169]) bearbeitet, der wie Banti fehlenden Ikterus, größere Widerstandsfähigkeit und schnellere Gewöhkung beim entmilzten Tier feststellte. Rothberger und Winterberg (nach Fischler[85]) wiesen nach, daß bei Hunden mit Eckscher Fistel der Toluylendiaminikterus ebenfalls viel später auftrete, was auch schon von Joannowicz bei ähnlicher Experimentalanordnung gefunden war. Fischler und Bardach[86]) berichten über gleiche Beobachtungen bei Phosphorvergiftungen beim Eckschen Fistelhund. Bianchi[30]) sah nach Pyrogallussäurevergiftung bei entmilzten Hunden ebenfalls keinen Ikterus auftreten. Schließlich zeigten Furno[101]) sowie Pearce[263ff.]) und seine Mitarbeiter, daß auch nach Injektion von hämolytischem Serum der entmilzte Hund im Gegensatz zum normalen keinen Ikterus bekam. Dieselben Forscher sahen im Verlauf ihrer Experimente über hämolytischen Ikterus[268]), daß mehr und schneller Bilirubin gebildet würde, wenn Hämoglobin in den Pfortaderkreislauf als wenn es in den großen Kreislauf injiziert wurde. Als Endglied dieser Tatsachenreihe schließen sich die operativen Erfahrungen Bantis, Eppingers u. a. beim Menschen an. Milzexstirpation war imstande, die Gelbsucht bei einer Anzahl von Erkrankungen zum Verschwinden zu bringen (s. u.). Konnte man so bei den verschiedensten Vergiftungen und Krankheiten durch das Entfernen der Milz den Ikterus verhüten bzw. zum Abklingen bringen, so war es umgekehrt möglich, durch Stauung der Milz ihre hämolytische Funktion zu erhöhen und eine durch verstärkte Urobilinurie sich kenntlich machende Pleiochromie zu erzeugen (Pribram[285]). Die Urobilinurie bei Tieren mit Eckscher Fistel führt Pribram ebenfalls auf Stauung in der Milz zurück. Alle diese Beobachtungen wiesen darauf hin, daß bei der Ikterusfrage nicht nur die Leber sondern auch die Milz eine wichtige Rolle spiele. Zugleich war in Frankreich die Lehre vom hämatogenen Ikterus

wieder neu erstanden, und wurde dort die Leber nur als Ausscheidungsorgan für die schon im Blute vorgebildeten Gallenbestandteile angesehen. Diese Auffassung stützte sich hauptsächlich auf das Fehlen der Gallensäuren im Urin bei nachweisbarem Gallenfarbstoff bzw. umgekehrt auf das Fehlen von Bilirubin bei vorhandenen Gallensäuren und auf die Lehre vom „hämolytischen Ikterus". (Widal, Abrami und Brulé[374]), Brulé und Garban[56-58]); Bouchu und Lamy[46]) u. a.)

Soweit waren die neuen Forschungen über die Ikterusfrage gediehen, als Aschoff im Jahre 1913 durch seinen Schüler Mc. Nee[246, 247]) die grundlegenden Experimente Minkowskis und Naunyns[238]), die die rein hepatogene Entstehung jeder Gelbsucht festgelegt zu haben schienen, erneut nachprüfen ließ. Das Resultat dieser Untersuchungen lautete: Nach Entleberung der Gänse entsteht durch Arsenwasserstoffvergiftung zwar kein nennenswerter Ikterus, aber nicht weil die Leberzellen, sondern wahrscheinlich weil zugleich die Kupfferschen Sternzellen entfernt worden sind.

Schon in der Norm erweisen nämlich bei Gänsen und Enten die Sternzellen durch ihre diffuse Eisenreaktion — auf die übrigens schon Hunter[162] hinweist — und durch die Erythrophagocytose — sie enthalten rote Blutkörper und ihre Trümmer — ihre Beteiligung an der Hämolyse. Nach der Vergiftung findet man sie nun bei den Kontrolltieren ganz auffallend vermehrt, vielfach in die Blutcapillaren abgestoßen und bei diffuser Eisenreaktion mit roten Blutkörperchen, Resten derselben und mit großen Mengen gelben und ausgesprochen grünen Pigments, sowie kleineren und größeren Hämosiderintropfen und -körnern erfüllt. Im Blut der Capillaren, sowie in den Ästen der Lebervenen sieht man neben zahlreichen abgestoßenen, an ihrer Eisenreaktion erkennbaren Sternzellen freie Hämosiderintropfen, die für eine Auflösung dieser Zellen im strömenden Blut sprechen. Im Blut des rechten Herzens und besonders reichlich in den Lungencapillaren sind dieselben Zellen ebenfalls aufzufinden. (Über Vermehrung und Abstoßung der Sternzellen ins Blut bei erhöhter funktioneller Inanspruchnahme berichteten auch bereits von Kupffer[194]) und Browicz[51]).) Hat man nun in dem grünen Pigment wirklich schon Biliverdin vor sich, geht also der Abbau schon bis zu diesem Endprodukt — was Mc. Nee[246]) wahrscheinlicher ist, als daß erst ein unbekanntes Zwischenglied an die Leberzellen abgegeben und von ihnen zu Biliverdin verarbeitet wird, um dann erst wieder zurück in das Blut zu gelangen — so wäre eine Entstehung des Ikterus ohne Mithilfe der Leberzellen durch Übertritt der vermehrten Sternzellen ins Blut und Auflösung derselben möglich.

Nun bilden die Sternzellen nur einen Teil eines im Körper weit verbreiteten Systems endothelialer Zellen, zu denen insbesondere auch die Reticulumzellen, Pupazellen und Sinusendothelien der Milz gehören, so daß man in bezug auf die Sternzellen von einem in die Leber eingeschlossenen Milzgewebe sprechen könnte. Diese Endothelien ebenso wie die entsprechenden Zellen der Lymphknoten und des Knochenmarks sind es, die nicht nur an dem Pigment- und Eisenstoffwechsel, sondern auch am Cholesterinstoffwechsel (Anitschkow[6]), Landau[196]) und an der Aufnahme vital eingeführter Farbstoffe (s. Kiyono[180]) in gleicher Weise teilnehmen. Sie werden nach Aschoff-Landau als reticulo-endothelialer Stoffwechselapparat zusammengefaßt.

Bei den vergifteten Tieren zeigten sich nun auch diese Zellen der Milz erfüllt von roten Blutkörpern „in allen Stadien der Verdauung", daneben Eisenreaktion und ähnliche Pigmentmassen wie in den Sternzellen. Somit könnte also auch außerhalb der Leber Gallenfarbstoff entstehen und zu Ikterus Ver-

anlassung geben. Daß dies aber bei den Gänsen nicht der Fall war, erklärt Mc. Nee mit folgender Begründung: Erstens überleben die Tiere die Leberexstirpation und Vergiftung zu kurze Zeit und zweitens treten bei der Gans die kleine Milz, die Lymphdrüsen und das unbedeutende Knochenmark gegenüber den zahlreichen Sternzellen der besonders großen Leber in den Hintergrund. Erst wenn bei Säugetieren, bei denen die Größenverhältnisse von Milz und Leber andere sind, und bei denen das Knochenmark einen bedeutend größeren Umfang hat, dieselbe Versuchsanordnung möglich wäre, könnte die Frage des anhepatischen-hämolytischen Ikterus gelöst werden, zumal sich bei Hunden nach Toluylendiaminvergiftung ganz ähnliche Bilder in den Kupfferschen Sternzellen, in der Milz, in Lymphdrüsen und auch im Knochenmark zeigen, wie bei den vergifteten Gänsen.

Somit war die Frage nach der Entstehung unserer Ikterusformen von den Leberzellen auf den reticulo-endothelialen Apparat übergegangen. Zu gleicher Zeit wurden von den amerikanischen Autoren Whipple und Hooper[370, 371]) Experimente veröffentlicht, die zu dem ganz gleichen Endergebnis geführt hatten.

Die Forscher schalteten die Leber durch Unterbindung der Arteria hepatica und Anlegung einer Eckschen Fistel aus und sahen trotzdem auf Injektion lackfarbenen Blutes Bilirubinurie auftreten. Auch die noch hinzugefügte Milzexstirpation genügte nicht, das Entstehen der Bilirubinurie nach Blutinjektion zu hindern. Schließlich wollen sie sogar Bilirubinämie beobachtet haben bei Blutinjektionen nach völliger Ausschaltung der Abdominalorgane oder ausschließlicher Blutzirkulation durch Kopf und Rumpf. Auch diese Forscher schreiben den Endothelien der Milz, des Knochenmarks und den Gefäßendothelien die Fähigkeit zu, Bilirubin zu bilden. Weiterhin weisen sie auch nach, daß dieselbe Fähigkeit auch den Endothelien der Bauch- und Brusthöhle zukomme.

Auf Anregung von Herrn Geheimrat Aschoff wurde nun die Frage nach der Beteiligung des reticulo-endothelialen Apparates an der Entstehung des Ikterus von mir[202]) an Hand experimenteller Versuche weiter verfolgt.

Es konnte zuerst gezeigt werden, daß ebenso wie bei Gänsen und Enten auch bei Tauben schon in der normalen Leber sich die Sternzellen sichtlich am Hämoglobinabbau beteiligen, indem sie eine diffuse Eisenreaktion geben. Da die Milz der Tauben auffallend klein ist, so lagen auch hier wieder dieselben Verhältnisse vor wie bei den Gänsen: Der Hauptteil des „Milzapparates" sitzt in der großen Leber. Umgekehrt ist es bei Säugetieren. Es gelang nun bei Ratten[201]), die im Gegensatz zu den Vögeln eine ganz besonders große Milz haben, durch Milzentfernung ihre Leber förmlich in eine Vogelleber umzuwandeln: Die vorher kaum erkennbaren Sternzellen zeigten jetzt Phagocytose von Hämoglobintropfen und daneben Eisenpigment. Sie waren also vikariierend für die fehlende Milz eingetreten, ein Befund, der von Hirschfeld[147, 148]) bestätigt wurde. In gleicher Weise hatte Bittner[35]) beim entmilzten Tier lymphomähnliche Herde in der Leber, Niere und Lunge gefunden. M. B. Schmidt[315, 316]) beschrieb gleichzeitig mit mir bei splenektomierten Mäusen Vermehrung der Sternzellen zu reticulären Herden mit Lymphocyteneinlagerungen, mit Erythrophagocytose und Eisenpigmentierung und neuerdings auch Silvestrini[326]) bei operierten Kaninchen in der Leber Anhäufung von lymphatischem Gewebe und von Zellen, die mit roten Blutkörpern und deren Pigment erfüllt waren.

Weiterhin wurde nun versucht, ob es möglich wäre, den reticuloendothelialen Apparat, wenn angängig nach vorausgegangener Splenektomie durch Belastung mit Farbstoffen funktionell zu lähmen, d. h. die Phagocytose und Hämolyse auszuschalten, und dadurch den Eintritt des Arsenwasserstoffikterus zu verhindern[202]). Es gelang in der Tat, durch Collargolinjektionen die Sternzellen zu blockieren und das Eintreten des Ikterus zu verhindern oder abzuschwächen.

Eine weitere sichtbare Folge der durch die Silberspeicherung eingetretenen Außerfunktionssetzung der Sternzellen war bei Tauben eine Anhäufung von zusammengesinterten, durch die Hämolyse freigewordenen Kernen der roten Blutkörper in Form von Emboli in allen Blutgefäßen besonders der Lungen[204]), ein Bild, das beim Kontrolltier fehlte, da hier die Sternzellen und die Milz die geschädigten Erythrocyten aufgenommen hatten. — Bei Kaninchen war es nicht möglich, durch Arsenwasserstoffvergiftung ebenso eindeutige Resultate zu erzielen, bei Ratten kam es sofort zu Hämoglobinurie, die am stärksten bei den milzexstirpierten Collargoltieren auftrat.

Somit war die Anschauung Mc. Nees von der ikterogenen Tätigkeit der Reticulo-Endothelien und insbesondere der Sternzellen weiter gestützt. Zu ganz gleichen Ergebnissen war auch Eppinger[79]) bei früheren Versuchen gelangt, die er erst jetzt in seinem neuen Buch über die hepatolienalen Erkrankungen veröffentlicht. Eppinger war ebenso wie wir von der Frage ausgegangen, ob ein Blutgift — er benutzte das Toluylendiamin — auch dann noch Ikterus und Anämie nach sich ziehe, wenn man vorher die reticulo-endothelialen Elemente insbesondere die Sternzellen — in denen er ebenso wie Mc. Nee und zahlreiche andere Autoren nach Toluylendiaminvergiftung aufgenommene Erythrocyten und ihre Trümmer, Eisenkörnchen und auch ein grün gefärbtes Pigment finden konnte — mit Eisen oder Cholesterin speichert. Das Experiment hatte an zwei Hunden folgendes Ergebnis: Beim Normalhund Anämie, Anstieg der Bilirubinmenge in der Galle, deutliche Bilirubinurie, beim eisengespritzten Hund keine Anämie, kein Anstieg der Bilirubinmenge in der Galle, keine Bilirubinurie! Also war infolge der Blockierung des reticulo-endothelialen Apparates durch die Eisenspeicherung die beim Kontrolltier deutliche hämolytisch-ikterogene Wirkung des Toluylendiamins vollkommen aufgehoben. Ähnlich verliefen Versuche mit Cholesterinspeicherung und Toluylendiaminvergiftung am Kaninchen. Fassen wir alle diese Beobachtungen zusammen, so muß man zu dem Schluß kommen, daß wenigstens beim Tier der endotheliale Apparat vorzüglich der Milz und der Leber, hier also die Sternzellen eine wesentliche Rolle beim Zustandekommen des Ikterus spielen.

Wenn wir die ältere Literatur nach ähnlichen Anschauungen durchforschen, so sehen wir, daß sie schon von einer Anzahl von Forschern in mehr oder weniger positiver Weise ausgesprochen worden sind. Hatten doch Minkowski und Naunyn[238]) bei ihren Versuchen an Gänsen schon die gleichen Beobachtungen an den Sternzellen (sie sprechen von „blutkörperchenhaltigen Zellen" im Lumen der Blutcapillaren) wie Mc. Nee gemacht. Auch sie hatten neben Eisenpigment Kerne der Erythrocyten und ausgesprochen grüne Farbstoffpartikel gesehen, die sie für innerhalb der Zellen aus aufgenommenen roten Blutkörperchen gebildetes Biliverdin ansprechen. Sie glauben also auch an eine Gallenfarbstoffbildung in diesen Zellen, schreiben aber den Leberzellen die Hauptrolle zu, weil einmal die Zahl der „blutkörperchenhaltigen Zellen" nicht groß genug ist, um allein das Material für die starke Polycholie zu liefern, andererseits gelegentlich Polycholie bereits im Gange sein kann, ohne daß solche Zellen — wenigstens in größerer Menge — nachweisbar sind. Die gleichen blutkörperchenhaltigen Zellen fanden die Forscher auch in der Milz und im Knochenmark. Da hier niemals Gallenfarbstoff in ihnen nachgewiesen werden konnte, so nehmen sie an, daß in der Milz und im Knochenmark die Zersetzung des Blutfarbstoffs in diesen Zellen nicht zu bleibender Bildung

von Gallenfarbstoff führe. Falls in diesen Organen Bilirubin entstünde, so falle es wohl weiteren Umsetzungen anheim. Auch beim toluylendiaminvergifteten Hunde sahen Minkowski und Naunyn schon dieselben „blutkörperchenhaltigen Zellen", konnten aber keinen Gallenfarbstoff in ihnen finden. Hunter[162]) griff die Befunde der deutschen Forscher auf und wies auch auf die Möglichkeit der Entstehung des Ikterus auf dem Wege der „blutkörperchenhaltigen Zellen" hin. Unabhängig von diesen Forschern scheint Tirmann[351, 352]) auf Grund seiner Befunde bei Toluylendiaminvergiftung nämlich von „Leukocyten mit Eisenpigment und grünen Tropfen" innerhalb der Lebercapillaren zu einer ähnlichen Theorie wie Mc. Nee gelangt zu sein. In den Leukocyten wird das durch Hämolyse freigewordene Hämatin aufgenommen und in einen eisenhaltigen und einen eisenfreien Teil, d. i. Bilirubin, gespalten. Dieses gehe ins Blut über, folglich sei jeder Ikterus ein „leukocytogener" oder „lienogener", da ja in der Milz besonders viel Leukocyten angehäuft seien. — Auld[9]) fand bei phenylhydrazinvergiftungen Kaninchen ebenfalls grünes Pigment sowohl in Leukocyten der Leber wie auch in Leukocyten der Milzpulpa! Bei arsenwasserstoffvergifteten und toluylendiaminvergifteten Fröschen machte Löwit[214]) die gleichen Beobachtungen. Auch Gauckler[105]) glaubt, daß bei der Toluylendiaminvergiftung die Makrophagen der Milz das Hämatin bis zum Bilirubin abbauen. Beim Menschen konnte Lintwarew[211]) in einem Falle von angeblichem Morbus Banti mit Ikterus in den Lebercapillaren zahlreiche Erythrophagen sehen, die außer Blutkörperchen noch Eisen und Tropfen von Gallenfarbstoff enthielten, ein Befund, der übrigens in der Literatur ganz vereinzelt dasteht. Wie Mc. Nee glaubt er den Ikterus durch Zerfall dieser gallenfarbstoffhaltigen Zellen erklären zu dürfen. — Wir sehen also, daß ab und an schon einmal in der Literatur ähnliche Anschauungen vorübergehend auftauchten.

In letzter Zeit wurden nun besonders beim Menschen teils histologische, teils klinische Befunde erhoben, die in dem dargelegten Sinne gedeutet werden mußten. Hier ist einmal eine Arbeit von Kuczynski[195]) zu nennen.

In einem Fall von Syphilis mit leichtem nach Salvarsaninjektion aufgetretenem Ikterus sah Kuczynski in der Milz neben einer intercellulären Hämolyse noch reichlichste Erythrophagocytose in vermehrten und geschwellten Reticulo-Endothelien, in der Leber knötchenartige Wucherungsherde von phagocytierenden Endothelien, in denen sich ebenso wie in den Sternzellen Eisen, rote Blutkörper und ein grünes Pigment fanden. Dabei waren die Gallencapillaren leer und kaum zu erkennen. Ähnliche Bilder konnte er in einem Malariafall, der während einer Chininkur unter den Erscheinungen der hämorrhagischen Diathese zugrunde ging, in Milz und Leber beobachten.

Weiterhin gehören hierher eigene Befunde[203]) von auffallend reichlichem Zerfall der Erythrocyten in kleine und kleinste Trümmerscheibchen innerhalb der angeschwollenen Zellen des reticulo-endothelialen Apparates vorzugsweise der Milz bei der mit stärkstem Ikterus einhergehenden Weilschen Krankheit. Im speziellen Teil soll darüber mehr berichtet werden.

Gleichartige, wenn auch wesentlich weniger ausgesprochene Bilder konnten von mir auch beim septischen Ikterus und beim Ikterus neonatorum, sowie angedeutet bei einigen Infektionskrankheiten gefunden werden. Ähnlich sind auch die histologischen Erscheinungen, die in Fällen von Ikterus bei Hämoglobinämie angetroffen werden konnten, z. B. bei der Kalichloricumvergiftung (Marchand[221, 222]), Lehnert[199]) und Lorchelvergiftung (Ponfick[280]), Bostroem[44]), sowie in einem Fall von Hämoglobinämie bei Ruhr, dessen mikroskopischer Befund von mir mit den Bildern bei Icterus infectiosus in Vergleich gezogen und beschrieben worden ist.

Von besonderer Wichtigkeit sind nun die Arbeiten Eppingers[75, 79/81], die sich an die bereits oben erwähnten Beobachtungen über das Verschwinden des Ikterus gewisser Krankheiten nach Splenektomie anschlossen. Es gelang durch operative Entfernung der Milz in Fällen von Bantischer Krankheit, von hypertrophischer Leberzirrhose, von hämolytischem Ikterus und von perniziöser Anämie, die, wie wir sehen werden, ebenfalls mit einem „latenten dynamischen Ikterus" verbunden ist, die Gelbsucht, bzw. die Bilirubinämie zum Rückgang zu bringen (s. a. Micheli[232]), Pollitzer[279]) Decastello[70]) u. a.). Diese Befunde zusammen mit den eingangs erwähnten experimentellen Beobachtungen führten auch Eppinger zu einem genaueren Studium der „hepato-lienalen" Beziehungen und des Verhaltens des reticulo-endothelialen Apparates. Über seine eindeutigen Tierversuche haben wir ja schon gesprochen. Beim Menschen richtete er sein Hauptaugenmerk zuerst auf die Milz und ihre histologischen Veränderungen bei den oben erwähnten Erkrankungen. Nach seiner Anschauung muß man mit Weidenreich[365]) zwei Wege für das durch die Milz strömende Blut annehmen: Den Weg durch die enothelbekleideten Bluträume (Sinus) und den Weg durch die Lymphräume der Milz (Billrothsche Stränge). Alle Erythrocyten die in diese Stränge gelangen, also sozusagen extravasiert sind, werden nach Meinung des Wiener Forschers für den Untergang reif. Diese „hämolytische" Funktion der Milz ist nun bei den erwähnten Krankheiten ganz besonders gesteigert, da bei diesen im Gegensatz zur Normalmilz die Billrothschen Stränge strotzend mit Blut überfüllt sind (s. a. Guizetti[118]), wodurch auch der Milztumor bedingt wird. (Aktiver Milztumor, kein spodogener Milztumor.) Gewisse Veränderungen an den kleinsten Arterien sollen die Ursache dieses reichlichen Übertritts des Blutes in das Milzparenchym sein. Ganz ähnliche histologische Verhältnisse sah Eppinger auch in der Milz bei Toluylendiaminvergiftung. Eine Hämolyse durch Phagocytose käme für diese Krankheiten weniger in Frage, obgleich von einigen anderen Forschern ausgesprochene Erythrophagie auch für gewisse Fälle von hämolytischem Ikterus erwähnt wird (Gaultier[106]), Hill[145]), Jona[171]).

Daß die Milz bei der physiologischen und pathologischen Hämolyse eine wichtige Rolle spiele, ist schon seit langem behauptet worden. Im Anschluß an die obigen Anschauungen Eppingers sei daher hier kurz auf die verschiedenen diesbezüglichen Beobachtungen hingewiesen. Blutzählungen vor und nach Splenektomie führten zu widersprechenden Resultaten. Vergleichende Zählung der roten Blutkörper in peripheren Venen und der Milzvene zeitigten nach Gabbi[102]) keine eindeutigen Ergebnisse. In letzter Zeit hat sich Frey[94]) mit dieser Fragestellung erneut beschäftigt und vergleichende Zählungen der Erythrocyten in Milzvenen- und im peripheren Blut bei Hunden angestellt. Er konnte eine deutliche Verminderung der Erythrocytenzahl im Milzvenenblut feststellen bei Konstanz der Leukocyten und somit die gleichen Erhebungen von Paton, Gulland und Fowler[261]) bestätigen. (Bestritten von Krumbhaar und Musser[193]). Durchströmungsversuche von Bain[10]) ergaben eine geringe Verminderung der Erythrocytenzahlen, gleiche Versuche von Strisower und Goldschmidt[344]) eine konstante geringe Hämolyse. Somit scheint ein physiologischer Untergang von roten Blutkörpern in der Milz sichergestellt. Früher hatte man vielfach nur an eine Schädigung der Erythrocyten, die sich in einer Herab-

setzung der Resistenz kundgibt, gedacht. So finden sich zahlreichste Arbeiten in der Literatur, die auf eine Zunahme der Resistenz nach Splenektomie hinweisen (in jüngerer Zeit Port[281]), Pel[269]), Pearce, Austin und Musser[264]). Wichtiger sind die vergleichenden Resistenzbestimmungen im Milzvenen- und Milzarterien- bzw. peripheren Blut. Charlier und Charlet[63]), sowie Strisower und Goldschmidt[344]) fanden ebenso wie Eppinger[79]) herabgesetzte Resistenz in der Milzvene. Frey[94]) und Hirschfeld[147]) sahen dagegen keine Unterschiede beider Blutarten. — In welcher Weise wird nun die Zerstörung und die Schädigung der roten Blutkörper bewirkt? Wir müssen mit Weill[366]) wohl eine Makrophagenhämolyse und eine humorale Hämolyse unterscheiden. In der Regel dürfte der letztere Modus die Hauptrolle spielen. Echte Hämolysine sind mit Sicherheit nicht nachgewiesen (s. Schmincke[317]), zu mal auch in der Milzvene freies Hämoglobin ein durchaus seltener Befund, vielleicht sogar ein Kunstprodukt ist. Extracellulärer Zerfall der roten Blutkörper zu feinen Körnchen („Erythrorhexis") ist vereinzelt beschrieben worden (Lepehne[203]) Hirschfeld[148]). Weit häufiger sind die Beobachtungen über Phagocytose der Erythrocyten durch die Pulpa-, Reticulumzellen und Sinusendothelien. Abgesehen von den Befunden bei Infektionskrankheiten (Typhus, Fleckfieber), wobei fast nur unveränderte rote Blutkörper in den Zellen liegen, und die mit einer Hämolyse wohl wenig zu tun haben, sei an die Beobachtungen bei Toluylendiaminvergiftung (Gabbi[102]) Banti[12]), Biondi[34]), Mc. Nee[247]) u. a.) und die erwähnten erythrorhektischen Phagocytosebefunde beim Icterus infectiosus, sowie bei Vergiftungen und Erkrankungen mit Hämoglobinämie erinnert. Im Zusammenhang mit der Frage der Bilirubinbildung soll auf die Milzhämolyse noch einmal zurückgekommen werden.

Das weitere Studium Eppingers[79]) bei den erwähnten Krankheiten galt dann den Sternzellen der Leber. Sowohl keim hämolytischen Ikterus in seiner familiären und erworbenen Form, als auch bei der perniziösen Anämie und bei der hypertrophischen Leberzirrhose konnte er in den Sternzellen rote Blutkörper und deutliche Trümmer derselben, daneben Eisen teils die Zellen erfüllend, teils in Körnchenform nachweisen. Mitunter sah er auch eine Vermehrung und Vergrößerung der Sternzellen. Die gleichen Bilder hatte bei der perniziösen Anämie auch schon Schilling[313]) beschrieben. Da nun bei diesen Krankheiten eine vermehrte Bilirubinbildung nachweisbar ist, so muß in diesen histologischen Bildern eine Bestätigung der Tierexperimente der Aschoffschen Schule und in dem nachgewiesenen Eisen bei dem sichtbaren Blutkörperchenzerfall ein Hinweis auf die innerhalb der Sternzellen stattgehabte Bilirubinbildung gesehen werden. Bekanntlich muß bei der Bildung des Bilirubins aus dem eisenhaltigen Hämoglobin bezw. Hämatin Eisen frei werden. Hiermit kommen wir nun auf die viel umstrittene und bisher immer noch ungeklärte Frage des Zusammenhanges von histologischem Eisenbefund und Bilirubinbildung. Sie krankt im wesentlichen daran, daß wir heute noch nicht imstande sind, die verschiedenen Formen, unter denen Eisen im Körper mikrochemisch nachweisbar auftritt und die sicher ihrer Herkunft und Bedeutung nach ganz different sind, voneinander zu unterscheiden. Heute geht vielfach noch jedes mikrochemisch nachgewiesene Eisen, sei es in farbloser diffuser Form, sei es in Form grober brauner Granula vorhanden, unter dem Sammelnamen „Hämosiderin" durch die Literatur. Es ist hier nicht der Ort, auf diese wichtige Frage genauer einzugehen.

Hier sei nur so viel gesagt, daß eine Reihe von Autoren (z. B. Neumann[249] l.), Biondi[34]) bei zu Bilirubinbildung führendem Blutzerfall keinen Zusammenhang

anerkennen wollen, ja direkt ein Fehlen des Eisens verlangen. So fordert Lubarsch[215]) bei der Besprechung der von mir erhobenen Blutzerfallsbefunde in den Reticuloendothelien bei der Weilschen Krankheit (s. o.) einen Gegensatz zwischen Stärke des Blutzerfalls und Vorhandensein von mikrochemisch nachweisbarem Eisen. Sicherlich hat vielfach grobe Eisenpigmentierung nichts mit Bilirubinbildung zu tun (vgl. Eisen in Milz und Leber bei Pigmentcirrhose, Eppinger[79]); bei Kachexie, Lepehne[203]), zumal hier auch noch der Einfluß der Milz als Organ des intermediären Eisenstoffwechsels komplizierend mit hineinspielt (Asher[9]), Chevallier[62]). Andererseits ist z. B. bei der mit starker Hämolyse einhergehenden perniziösen Anämie der mikrochemische Eisengehalt der Leber und der Milz sehr hoch (Eppinger[79]) gegen Lubarsch[215]) u. a.). Nach den chemischen Untersuchungen von Hunter[162]) ist allerdings die Milz bei der perniziösen Anämie eisenarm, was auch von anderer Seite teils bestätigt, teils bestritten wurde. Wahrscheinlich dürfte doch ein Teil des entstandenen „Bilirubineisens" mikrochemisch nachweisbar sein. Vielleicht kommt hier insbesondere die farblose, diffus in den betreffenden Zellen verteilte, erst bei Anstellung der Eisenreaktion sichtbar werdende Erscheinungsform des Eisens in Frage (vgl. Naunyn[244]), M. B. Schmidt[314]), Hueck[159]), Eppinger[79]), Meinertz[225]), Hijmans van den Bergh[25]), Lepehne[203]), Schilling[313]) u. a.).

Daß nun bei diesen Krankheiten, die mit einem erhöhten Untergang von roten Blutkörperchen einhergehen, sich in der Tat eine Pleiochromie, eine Vermehrung des Gallenfarbstoffs in der Galle findet, wurde im wesentlichen von Eppinger und seinen Mitarbeitern klargestellt. Ganz allgemein stehen zur Beurteilung, ob bei einer Erkrankung Pleiochromie vorliegt oder nicht und somit als Maß der „Blutmauserung" (s. Eppinger und Charnaß[82]), Brugsch und Retzlaff[52]), Brugsch und Yoshimoto[53]), Brugsch und Kawashima[54]) folgende Wege offen: Untersuchung der Leichengalle ev. der Fistelgalle oder des Duodenalinhaltes auf Bilirubingehalt oder Untersuchung der Faeces auf Urobilingehalt.

Beobachtungen bei Gallenfisteln (Medak und Pribram[224]) u. a.) dürften wohl nur selten möglich sein. Untersuchungen über den Bilirubingehalt der Leichengalle sind bisher, wie es scheint, ganz selten vorgenommen. In der Literatur findet sich darüber nur eine Arbeit von Kimura[177]), der den Farbstoffgehalt bei verschiedenen Krankheiten spektrophotometrisch feststellte. Er fand besonders hohe Werte bei der perniziösen Anämie, bei Krankheiten mit allgemeiner Stauung und bei einem Icterus catarrhalis. Ich selbst habe bisher in rund 30 Fällen die Leichengalle auf ihren Bilirubingehalt mittels der van den Berghschen Methode untersucht. Regelmäßige Wiederkehr der Zahlen konnte dabei nicht mit Sicherheit festgestellt werden, da wahrscheinlich der Grad der Eindickung ein zu wechselnder ist. Immerhin wurden bei der perniziösen Anämie, bei allgemeiner Stauung, bei Sepsis und Pneumonie hohe Werte gefunden. An anderem Orte sollen diese Untersuchungen ausführlicher besprochen werden.

Von größerer klinischer Bedeutung und für unsere Frage nach der Pathogenese des Ikterus von besonderer Wichtigkeit sind nun die Gallenfarbstoffuntersuchungen des Duodenalinhaltes, der mit der Einhornschen Sonde entnommen wird. Exakte Werte können natürlich auch hier nicht gewonnen werden, da sich mannigfache Einwände gegen diese Methode erheben lassen (vgl. Eppinger[79]), Bondi[43]), Medak und Pribram[224]), Stepp[335]), Groß[115]) u. a.). Eppinger ließ die Tagesmenge auf spektrophotometrischem Wege aus einer 2-Stundenportion berechnen. Eigene Untersuchungen unter Anwendung der quantitativen Bilirubinbestimmung nach van den Bergh

zeigten mir ebenfalls, welche Schwierigkeiten sich einer einfachen Beurteilung des Befundes entgegenstellen. Nur eine größere Erfahrung läßt eine diagnostische Verwendung der Methode zu. Insbesondere täuschen mitunter spontane Beimengungen von dunkler Blasengalle eine Pleiochromie vor, die in Wirklichkeit nicht besteht. Zu ganz ähnlichen Ergebnissen kommen Strauß und Hahn[343]) in einer soeben veröffentlichten Arbeit über Urobilin im Duodenalsaft. Unsere Beobachtungen, die auch den Urobilinogengehalt der Galle berücksichtigten, sollen noch erweitert und zusammen mit den erwähnten Untersuchungen der Leichengalle veröffentlicht werden. Eppinger und seine Mitarbeiter fanden nun besonders hohe Bilirubinwerte beim hämolytischen Ikterus, bei der perniziösen Anämie und bei der hypertrophischen Lebercirrhose. Crohn[68]) konnte dies für die Lebercirrhose, Schneider[319]) für die perniziöse Anämie, Rosenthal[302]) für den hämolytischen Ikterus bestätigen. Die gleichen Befunde der Pleiochromie ergaben sich auch bei den Untersuchungen der Faeces auf Urobilin (Eppinger und Charnaß[82]), das ja als Endprodukt der bakteriellen Zersetzung des Bilirubins im Darm anzusehen ist (vgl. Meyer-Betz[230]). Auch hier spielen eine Reihe unberechenbarer Faktoren mit und es hat auch nicht an Stimmen gefehlt, die auf entgegengesetzte Resultate hinweisen (Scholz[321], Brulé und Garban[58a]). Im großen und ganzen haben sich aber soviel übereinstimmende und den Duodenalbilirubin-Befunden entsprechende Ergebnisse gefunden, daß man den Stuhluntersuchungen ihre Bedeutung nicht absprechen darf. Es sei hier auf die betr. Arbeiten hingewiesen, durch die Eppingers Befunde im wesentlichen bestätigt werden (Salomon und Charnaß[306]); Brugsch und Retzlaff[52]); Robertson[298–300]); Huber[156]); Wilbur, Lyman, und Addis[376]); Glanzmann[114]) bei der Anämie der Kinder). Die Ausscheidung des Urobilins im Urin kann nicht ohne weiteres als Maß der Hämolyse angesehen werden, da sie von verschiedensten Faktoren abhängig zu sein scheint (z. B. stärkste Urobilinogenurie bei Ileus). Wahrscheinlich aber genügt schon eine Pleiochromie, ein Überangebot von im Darm gebildetem und resorbiertem Urobilin, um auch ohne Leberschädigung gesteigerte Ausscheidung im Harn zu veranlassen (Eppinger[79]), Pribram[285]), Jonaß[172]) u. a.). Auf diese verwickelten und zum Teil noch strittigen Fragen kann hier nicht näher eingegangen werden. Es sei auf die Arbeiten von Hildebrandt[142, 143]), Meyer-Betz[230]), Fischler[85]), Tsuchiya[355]), Fromholdt[96, 97]), Fromholdt und Nersesoff[98, 99]) u. a. m. verwiesen. Wichtiger scheinen die Urobilinbestimmungen im Blut zu sein, deren praktischer Durchführung aber immer noch die Schwierigkeiten der Methode entgegenstehen. Hyperurobilinämie scheint sich bei den Krankheiten mit Pleiochromie und bei schwerer Leberschädigung zu finden (Biffi[32–33]), Hildebrandt[144]), von Jaksch[166]), Roth und Herzfeld[305]), Syllaba[345]), Fromholdt und Nersesoff[98, 99]), Lehndorf[118]), Obermayer und Popper[252]), Peters[271]), Strauß und Hahn[342]).

Außer dem Nachweis der Pleiochromie war von Eppinger[79, 75]) auch das Verhalten der Jodzahl im Blute, die von der Menge der im Blut kreisenden

ungesättigten Fettsäuren abhängt, zur Begründung der Hämolyse herangezogen worden. Die diesbezüglichen Resultate Kinggs[178]) und Medaks[223]) schienen bei den Krankheiten mit Hämolyse besonders hohe Jodzahlen nachzuweisen, was aber von Rosenthal und Holzer[304]) neuerdings bestritten wird.

Wurde nun bei diesen Krankheiten mit Pleiochromie die Milz, die Eppinger ja als den Hauptsitz des Blutzerfalls ansieht, entfernt, so verschwand mit dem Ikterus auch die Pleiochromie: Die Bilirubinzahlen im Duodenalinhalt, die Urobilinwerte im Stuhl sanken zur Norm.

Fassen wir das in den letzten Abschnitten Gesagte zusammen, so kommt man zu der Überzeugung, daß auch beim Menschen der reticulo-endotheliale Apparat vorzüglich der Milz und der Leber bei der Bilirubinbildung und der Entstehung des Ikterus eine Rolle spielt. Als Schlußstein dieses Gedankenganges sei nun die Beobachtung Hijmans van den Berghs genannt, daß in gewissen pathologischen Zuständen in der Milz tatsächlich Bilirubin gebildet wird[25, 28]). Er konnte nachweisen, daß in einigen Fällen von perniziöser Anämie, in einem Falle von hämolytischer Anämie mit Splenomegalie, sowie bei experimenteller Phenylhydrazinvergiftung das Milzvenenblut mehr Bilirubin enthielt als das periphere Blut. Mitunter war der Bilirubingehalt im Milzvenenblut um das dreifache höher. Daneben fand sich auch ein erhöhter Hämatingehalt im Blut der Milzvene (vgl. Schumm[323]), Kaznelson[175]). Diese wichtigen Beobachtungen Hijmans van den Berghs konnten von Naegeli[242]), Kaznelson[175]) und Eppinger[79]) bestätigt werden. Die starke Erhöhung des Blutbilirubinspiegels, die Rosenthal[303]) bzw. Botzian[45]) in einem Fall von hämolytischem Ikterus nach Adrenalininjektion unter starker Verkleinerung des Milztumors nachweisen konnte, dürfte wohl auch als eine Bestätigung der van den Berghschen Befunde angesehen werden. Da Rosenthal aber bei der nachfolgenden Splenektomie keine Unterschiede des Bilirubingehaltes beider Blutseren fand, so glaubt er, daß das in der Milz gebildete Bilirubin nur schubweise in die Milzvene entlassen werde. Diese Bilirubinbildung in der Milz führt van den Bergh, auf Eppingers histologische Befunde hinweisend, auf den Kontakt der roten Blutkörper mit dem Milzgewebe analog der anhepatischen Bilirubinbildung in Blutergüssen (s. u.) zurück.

Wenn somit auch die Möglichkeit eines Abbaus der roten Blutkörper in der Milz bis zum Bilirubin sichergestellt war, so scheint dies doch nicht mit Regelmäßigkeit der Fall zu sein (vgl. meine negativen Befunde bei fraglichem Morbus Banti[205]). Da nun die Splenektomie den Ikterus bei den erwähnten Krankheiten und Experimenten mit Hämolyse beseitigt, so muß man auch noch an andere Beziehungen der Milz zum Ikterus denken. Mit Eppinger kann man annehmen, daß einmal in der Milz die roten Blutkörper nur „angedaut" werden (ev. auch Abbau zu Hämatin, Aufnahme in „globulifere Zellen") und somit den bilirubinbildenden Sternzellen leichter zum Opfer fallen (siehe auch die zusammenfassende Arbeit von Meyerstein[31]). Sodann könnte die Milz mit der

Bildung von Stoffen im Zusammenhang stehen, die die Bilirubin bildende Tätigkeit der Sternzellen und ev. der Leberzellen anregen oder etwa die Leberzellen schädigen und somit die Ausscheidung des in den Sternzellen gebildeten Farbstoffes beeinträchtigen.

Hierher rechnen wohl die Befunde Ebnöthers[72]), der sich mit dem Zusammenwirken von Milz und Leber bei der Hämolyse befaßt. Er zeigte, daß die hämolytische, sowie die Hämoglobin abbauende Fähigkeit der Leberextrakte, die den Milzextrakten nur in geringem Maße zukam, durch Zusatz von Milzextrakt wesentlich gesteigert wurde. Des weiteren sind die Befunde von Joannowicz[170]) anzuführen, daß beim splenektomierten, subakut mit Toluylendiamin vergifteten Tier sich in der Leber weniger Fett zeigt, und, wie die herabgesetzte Jodzahl beweist, sich weniger ungesättigte Fettsäuren bilden. Derselbe Forscher sah auch, daß nach Injektion von hämolytischem Serum splenektomierte Tiere weniger Lebernekrosen zeigen, was Furno[101]) bestätigen konnte. Whipple und Hoopers[369]) Beobachtung der geringeren Lebernekrosen nach Chloroformvergiftung beim Tier mit Eckscher Fistel könnte vielleicht auch hierher gerechnet werden.

Jedenfalls vermag die Leber auch nach Entfernung der Milz weiter Bilirubin zu bilden. Zeigt sich doch sogar bei der perniziösen Anämie und auch beim hämolytischen Ikterus einige Zeit nach der Operation wieder erhöhte Hämolyse und latenter Ikterus (Rosenthal[303]), Gerhardt[110]) u. a.). Andere Organe müssen dann die vorbereitende Funktion der Milz übernommen haben. Wir denken dabei vorzüglich an das Knochenmark, an die Hämolymphdrüsen und auch an eine autonom gesteigerte Funktion der Sternzellen. Nach den Angaben von Hunter[172]) sollen besonders die Endothelien der gastro-intestinalen Capillaren eine vikariierende Erythrophagocytose aufweisen (vgl. zu diesen Fragen Pugliese[286-288]), Bianchi[30]), Gabbi[102]), Pearce und Austin[263 u. f.]), Freytag[95]), Lepehne[201, 202]), Hirschfeld[148]), Eppinger[79]).

Daß die Sternzellen selbst an der Bilirubinbildung beteiligt sind, scheint mir durch die geschilderten Experimente und Beobachtungen sichergestelt, eine Anschauung der sich auch Eppinger angeschlossen hat. Eine andere Frage ist es, ob sie die alleinigen Bilirubinbildner sind und die Leberzellen nur eine ausscheidende Funktion haben. Hierüber lassen sich positive Tatsachen nicht beibringen; doch ist wohl anzunehmen, daß den Leberzellen (nach Géraudel[107]) nur gewissen Leberzellen in bestimmten Acinusbezirken) ebenfalls bilirubinbildende Fähigkeit zuzuschreiben ist (s. u.).

Diese Anschauungen haben vielfache Gegnerschaft erfahren. Von manchen Autoren wird die Phagocytose der Sternzellen als eine die Leberzellen vor übermäßiger Überlastung schützende Eigenschaft angesprochen, die weder mit einem Transport zu den Leberzellen, noch mit der Bilirubinbildung etwas zu tun hat (s. Schilling[313]), Fischler[85]). Von anderer Seite wird die reticulo-endotheliale Bilirubinbildung zugegeben, ihr aber nur eine quantitativ geringe und auf bestimmte pathologische Zustände beschränkte Bedeutung zugemessen (Naunyn[244]), Bauer und Spiegel[16]). Die letzteren Autoren führen neben anderen Gründen insbesondere Befunde von Schwankungen des Blutbilirubinspiegels nach Injektion bzw. Einnahme gewisser die Gallensekretion hemmender oder anregender Stoffe für ihre

Ansicht der überwiegenden Gallenfarbstoffbildung in den Leberzellen ins Feld. Nachprüfungen konnten eine regelmäßige Beeinflussung des Blutbilirubinspiegels durch die betreffenden Pharmaka nicht erkennen lassen (Lepehne[205]).

Als ein weiteres Argument für unsere Anschauung, daß die Reticuloendothelien wesentlich an der Bilirubinbildung beteiligt sind, kann nun angeführt werden, daß das im Blut bei obigen Erkrankungen gefundene Bilirubin sich von dem Bilirubin des Stauungsikterus, bei dem der Gallenfarbstoff aus irgend einem Teil des Gallengangsystems ins Blut gelangt, wie wir eingangs sahen, vorzüglich durch den verzögerten Ablauf der direkten Diazoreaktion unterscheiden läßt, daß also chemische Differenzen zwischen dem bei diesen Erkrankungen gefundenen „funktionellen Bilirubin" und dem „Stauungsbilirubin" bestehen müssen. Als den Ort, an dem diese Umwandlung des funktionellen Bilirubins zu Stauungsbilirubin stattfindet, muß man nun wohl mit Wahrscheinlichkeit die Leberzellen selbst betrachten. Daraus aber folgt, daß das im Blut bei diesen Krankheiten angehäufte Bilirubin die Leberzellen noch nicht passiert hat, also in den Sternzellen und ev. den übrigen Reticuloendothelien gebildet sein muß. Nun finden wir auch beim gesunden Menschen geringe, mitunter auch größere Bilirubinmengen im Blut, die ebenfalls verzögerte Diazoreaktion geben („physiologische Bilirubinämie und Hyperbilirubinämie", Hijmans van den Bergh[25]) u. a.) und für deren Herkunft wir somit dieselben Überlegungen anstellen müssen.

Da nun aber die Bilirubinbildung nicht nur in den Sternzellen sondern wahrscheinlich auch in den Leberzellen vor sich geht, so hätten dieselben die Aufgabe, sowohl das in ihnen als das im reticuloendothelialen Apparat gebildete Bilirubin auszuscheiden. Folgende Auffassung der ganzen Vorgänge erscheint mir als die wahrscheinlichste und mit den gefundenen Tatsachen gut vereinbar: Normalerweise bereits kommt es in den Sternzellen zu einem Abbau der Erythrocyten bis zur Bilirubinbildung. Der hier gebildete Farbstoff wird in das Blut abgegeben. Einen gewissen, bei den einzelnen Individuen verschieden großen Teil reißen die Leberzellen an sich und scheiden ihn mit aus, der Rest bleibt im Blut zurück (van den Bergh[25]): physiologische Bilirubinämie). Unter gewissen pathologischen Umständen kommt es zu einer Verstärkung dieser physiologischen Zustände (s. u.). Der in den Leberzellen selbst gebildete Farbstoff dürfte im Gegensatz zum Bilirubin der Sternzellen unserer Ansicht nach immer nur in der Richtung der Gallencapillaren sezerniert werden und gelangt in das Blut nur über den Umweg eingerissener Gallencapillaren infolge von Gallenthromben oder Leberzellnekrosen in Form des Stauungsbilirubins.

Wenn man dagegen annimmt, daß der im Blut gefundene Gallenfarbstoff aus den Leberzellen und nicht aus den Sternzellen stammt, so bleiben zwei Theorien übrig: entweder produzieren dann nur die Leberzellen bestimmter Acinusgebiete Bilirubin, geben es an das Blut ab, aus dem es zum Teil in die ausscheidenden Leber-

zellen übergeht und dann in ihnen oder erst beim Durchtritt in die Gallencapillaren seinen molekularen Umbau erfährt. Bei dem klaren und einfachen Bau der Leber ist es schwer, sich eine solche Zweiteilung vorzustellen. Oder alle Leberzellen produzieren Bilirubin, scheiden es in die Gallenwege aus, lassen aber einen mehr oder weniger großen Anteil rückwärts in das Blut übertreten, womit wir wieder zu den alten Anschauungen Minkowskis[235]) von der Parapedese zurückkommen (vgl. Bauer und Spiegel[16]): physiologische Paracholie). Es müßte dann aber die Umwandlung des Bilirubinmoleküls zum „Stauungsbilirubin" erst beim Durchtritt aus den Leberzellen in die Gallencapillaren stattfinden, da ja im Blute „funktionelles Bilirubin" kreist. Es erscheint jedoch wahrscheinlicher, daß man einen solchen chemischen Vorgang als eine Funktion der Leberzellen selbst ansieht.

Naunyn[243]) glaubte ja, daß der Gallenfarbstoff überhaupt erst beim Durchtritt in die Gallencapillaren oder erst in diesen entstehe, da in den Leberzellen normalerweise niemals Gallenfarbstoff zu sehen ist. Nach dieser Anschauung könnte die physiologische Bilirubinämie nur durch Resorption aus den Gallenwegen erklärt werden und jeder Ikterus müßte ein Stauungsikterus sein, eine Ansicht, der sich übrigens auch Umber[358]) anschloß. Daß die Tatsache des fehlenden Farbstoffes in den Leberzellen aber nicht unbedingt so gedeutet werden braucht, beweisen wohl die Beobachtungen Bürkers[60]), der nach intravenöser Indigokarmininjektion den Farbstoff im Blut und in den Gallenwegen, aber nicht in den Leberzellen nachweisen konnte.

Lassen wir nun rückblickend noch einmal die gefundenen Tatsachen an uns vorbeiziehen, so sahen wir, daß beim Tier im Experiment mit hämolytischen Giften und beim Menschen bei gewissen Krankheiten, deren Ikterus durch Gallenstauung nicht zu erklären ist, den Reticuloendothelien anscheinend die Hauptrolle bei der Entstehung dieser Ikterusformen zukommt. Wir sahen ferner, daß in der Milz eine Bilirubinbildung möglich, eine gewisse Vorarbeit für die Leber sicher ist. Schließlich kamen wir zu der Ansicht, daß das in diesen Krankheiten und Experimenten ebenso wie das in der Norm im Blut gefundene Bilirubin wohl aus den Sternzellen stammt. Nun fragt es sich, auf welche Weise es zu der Anhäufung dieses Bilirubins im Blute, also zu der eigentlichen Entstehung des Ikterus kommt, da ja eine Störung der Ausscheidung nicht besteht.

Der nächstliegendste Gedanke ist, eine erhöhte Bilirubinproduktion in den Reticuloendothelien infolge Hyperfunktion anzunehmen. Dabei kommt es zu einer starken Überschwemmung des Blutes mit Gallenfarbstoff, der die ausscheidende Funktion der Leberzellen, die nach unserer oben entwickelten Ansicht ihrerseits ja auch mit wahrscheinlich ebenfalls verstärkter Gallenbildung beschäftigt sind, relativ nicht gewachsen ist. Somit häuft sich das Bilirubin im Blut an, und, wenn ein gewisser Schwellenwert überschritten ist und die Gewebe genügend lange von dem gallenfarbstoffhaltigen Blut durchflossen sind, kommt es zur Gelbsucht. Es ist verständlich, daß dabei eine Pleiochromie, die zum Teil auch der erhöhten Gallenfarbstoffproduktion der Leberzellen zuzuschreiben ist, besteht. Als gewichtiger Grund gegen die Entstehung eines Ikterus durch Anhäufung von „außerhalb der Leber" oder, wie wir jetzt glauben, außerhalb der Leberzellen gebildetem Bilirubin, wurden die Beobachtungen von Tarchanoff[348]), Stadelmann[338]) und Vossius[363]) angeführt. Diese Autoren hatten gezeigt, daß die „ge-

sunde Leber" allen im Blut kreisenden Gallenfarbstoff vollständig an sich reiße und ausscheide, so daß es nach Injektion von Bilirubinlösungen weder zu Ikterus noch zu Bilirubinurie kam. Ob man diese etwas unnatürlichen Experimente mit Recht auf unsere Frage anwenden darf, ist vielleicht doch angesichts der differenten Beschaffenheit des funktionellen Bilirubins, die, wie wir bei der Besprechung der Acholurie sehen werden, ein erschwertes Hindurchtreten durch Zellmembranen zu bedingen scheint, zu bezweifeln. Wäre die Leber wirklich imstande, allen im Blut kreisenden Gallenfarbstoff auszuscheiden, so wäre das Vorkommen eines Ikterus durch mechanische partielle Gallenstauung, z. B. bei Tumormetastasen, nicht zu verstehen. Andererseits läßt es sich aber auch denken, daß neben der erhöhten Bilirubinproduktion und der relativen Insuffizienz der Ausscheidung auch in manchen Fällen eine gewisse Erschwerung der Ausscheidung durch eine Schädigung der Leberzellen besteht. Eine Pleiochromie könnte trotzdem vorhanden sein, da ja die Leberzellen selbst wohl weiter verstärkt zu sezernieren vermögen. Möglicherweise genügt auch eine solche Ausscheidungsstörung der Leberzellen allein ohne erhöhte Bilirubinproduktion in den Reticuloendothelien, um eine mäßige Anhäufung von funktionellem Bilirubin hervorzurufen. Bei vielen in diese Gruppe gehörigen Krankheiten stellt sich nun außerdem noch sekundär früher oder später eine wohl toxisch entstandene partielle Gallenstauung oder Gallenresorption ein. Es bilden sich Gallenthromben aus mit ihren eingangs erwähnten Folgen oder es kommt zur Eröffnung der Gallencapillaren durch Leberzellnekrosen. Somit können wir die Gruppe des dynamischen Ikterus in zwei Unterabteilungen einteilen:

I. Reiner dynamischer Ikterus ohne Gallenstauung,

II. Dynamischer Ikterus mit sekundärer partieller Gallenstauung oder -resorption.

Wenn wir uns zu der ersten Untergruppe des rein dynamischen Ikterus wenden, so können wir vorausschicken, daß in den Krankheiten dieser Gruppe ein erhöhter Zerfall der roten Blutkörperchen teils sicher festgestellt ist, teils als sehr wahrscheinlich angesehen werden muß. Die direkte Diazoreation verläuft in diesen Fällen deutlich verzögert. Mitunter sieht man zweiphasig-verzögerte Reaktion; dabei betrifft aber der prompte Anteil meist nur eine Spur von Rotfärbung. — Der Untergang der Erythrocyten kann einmal innerhalb der Zellen des reticuloendothelialen Systems vor sich gehen, so daß wir im strömenden Blut die Zerfallsprodukte der roten Blutkörper nicht finden. In diese Kategorie müssen eingereiht werden: der hämolytische Ikterus mit seinen familiären und erworbenen Formen, der Icterus neonatorum, der sichtbare oder latente Ikterus bei perniziöser Anämie und Botriocephalusanämie; ferner gehören hierher der Ikterus bei Pneumonia crouposa und der Ikterus bei Herzkranken in gewissen Stadien („cyanotischer Ikterus"). Auf diese Krankheiten soll im speziellen Teil noch besonders eingegangen werden. Vielleicht ist

auch der latente dynamische Ikterus, der mitunter bei der Polycythämie gefunden wird (Scheel[310]), Feigl und Querner[83]), Lepehne[205, 206]) hierher zu rechnen, obgleich nach Eppinger[79]) bei dieser Krankheit verminderter Blutzerfall die Regel sein soll. Allerdings gibt Eppinger zu, in den Hämolymphdrüsen Bilder gesehen zu haben, die der Milz des hämolytischen Ikterus ähnlich sahen. Es scheint, als ob bei der Polycythämie eine wesentliche Hyperbilirubinämie nur dann auftritt, wenn die Leber gestaut ist. Mithin würden diese Bilirubinämien unter die Fälle des cyanotischen Ikterus zu zählen sein (s. auch Mosse[339]). Eine zweite Kategorie umfaßt die Krankheiten, bei denen wir die Zerfallsprodukte der Erythrocyten oder ihr ausgelöstes Hämoglobin im strömenden Blut nachweisen können. Es ist dies der Ikterus bei paroxysmaler Hämoglobinurie (E. Meyer[229]), Hijmans van den Bergh, Feigl und Querner), bei Arsenwasserstoffvergiftung (vgl. Joachim[167]), bei der Lorchel- und Morchelvergiftung (Bostroem[44]), Ponfick[280]). Ein von Feigl und Querner beschriebener Fall von industrieller Nitrosegasvergiftung mit Bilirubinämie von funktionellem Typus muß ebenfalls hierher gerechnet werden. Schließlich dürfte auch die Malaria in diese Gruppe zu zählen sein. Wie schon Mannaberg[220]) erwähnt, finden sich bei Malaria in den Milzmakrophagen Reste von roten Blutkörperchen zuweilen in enormer Anzahl und ockerfarbiges Pigment. In einer eigenen Beobachtung konnte dies bestätigt werden. So wurde auch bei akutem Malariaanfall ein latenter dynamischer Ikterus („funktionelles Bilirubin") beschrieben (Feigl und Querner, Lepehne[206]), Botzian[45]). Daß sich beim länger bestehenden Ikterus auch Gallenthromben bilden können, wird von Eppinger[80]) beschrieben, der auch bei der Malaria Pleiochromie nachweisen konnte. Somit steht die Malaria und auch die erwähnten Vergiftungen, bei denen sekundäre Gallenthrombenbildung wohl nicht von der Hand zu weisen ist, am Übergang zur zweiten Gruppe. Zum Beispiel beschreibt Eppinger[80]) einen von ihm untersuchten Fall von Vergiftung mit Avella esculenta, bei dem sich überaus reichliche Gallenthromben fanden.

Eine Sonderstellung in der Gruppe des reinen dynamischen Ikterus nehmen diejenigen Gelbsuchtsfälle ein, die mitunter nach traumatischen oder entzündlichen Blutextravasaten auftreten. So findet sich ein leichter Ikterus bei größeren Hämatomen, mögen sie an der äußeren Körperoberfläche oder in der Bauchhöhle wie bei geplatzter Tubargravidität oder in der Brusthöhle wie beim traumatischen Hämothorax entstanden sein; ebenso auch bei entzündlichen stark hämorrhagischen Ergüssen in den größeren Körperhöhlen. Hijmans van den Bergh[25, 28]) konnte zeigen, daß jedesmal, wenn beim lebenden Menschen Blut aus den Gefäßen sich zwischen die Gewebselemente oder in die Leibeshöhle ergieße, eine sehr beträchtliche anhepatische Bilirubinbildung vor sich gehe, was ja schon von Virchow[362]) vermutet war. Ebenso wie nun das in solchen „Hämatomen" ebenfalls gebildete Hämatin in das strömende Blut gelangt (Schumm[323, 324]), Thormählen[349]), Schottmüller[323a]), könnte auch das dort entstandene Bilirubin in die Blutbahn übertreten und den Ikterus veranlassen. Wenn man die Resultate van

den Berghs daraufhin untersucht, scheint die gewaltige Differenz zwischen Blutbilirubin und „Hämatombilirubin“ dafür zu sprechen, daß dies ein verhältnismäßig seltenes Vorkommnis ist. Bauer und Spiegel[16]) fanden dagegen bei traumatischem Hämatothorax hohe Blutbilirubinwerte. Es wäre auch möglich, den Ikterus in einzelnen Fällen aus einer Mehrarbeit der Reticuloendothelien zu erklären, denen reichliche Mengen von am Blutungsherde entstandenem Hämatin zugeführt sind. Daß übrigens auch eine fast reine Hämatinämie bei kaum erhöhten Bilirubinwerten ein Ikterus ähnliches Bild geben kann, beweist der von Kaznelson[176]) beschriebene Fall von „Ikterus bei Essigsäurevergiftung“. Auch Schottmüller[323a]) weist auf den Zusammenhang von Hämatinämie und Ikterus hin.

Zu der zweiten Gruppe des dynamischen Ikterus mit sekundärer partieller Gallenstauung oder -Resorption gehören eine Anzahl von Erkrankungen und Vergiftungen. Zum Teil muß der Ikterus auch hier ebenso erklärt werden wie beim rein dynamischen Ikterus, zum Teil jedoch muß er auf die sekundären Veränderungen an den Gallencapillaren (Gallenthromben, Leberzellnekrosen) zurückgeführt werden. Somit ist es erklärlich, daß wir in diesen Fällen, soweit bisher Untersuchungen überhaupt vorliegen, eine Kombination des prompten und verzögerten Ablaufs der direkten Diazoreaktion oder gar einen prompten Ablauf derselben im Serum finden. Die Reaktion kann je nach Beteiligung der einzelnen Komponenten zweiphasig-prompt oder zweiphasig-verzögert verlaufen.

An die bereits erwähnten Vergiftungen reihen sich an: die Toluylendiaminvergiftung, die uns im spez. Teil noch beschäftigen soll, die Kalichloricumvergiftung (Marchand[221, 222]), Lehnert[199]), die Ikterogenvergiftung (Ogata[253]). Ferner gehört hierher der Ikterus durch Hämolysine, bei dem Kraus und Sternberg[189]) ebenfalls Gallenthrombenbildung sahen. Das gleiche gilt auch vom cyanotischen Ikterus in gewissen Stadien der Herzinsuffizienz. Im spez. Teil soll der cyanotische Ikterus noch einmal im Zusammenhang genauer behandelt werden. Ferner wäre auch der Ikterus bei Infektionskrankheiten teilweise in diese Gruppe zu rechnen. Wir sind ihm schon einmal beim mechanischen Ikterus begegnet und haben darauf hingewiesen, daß er mit seiner bisweilen zweiphasigen, ja verzögerten Reaktion einen Übergang zum dynamischen Ikterus bildet. Ein sicherer Nachweis der erhöhten Hämolyse und einer Pleiochromie ist hier noch nicht durchgeführt worden. Dagegen verdient unter diesen Erkrankungen der Icterus infectiosus, die Weilsche Krankheit besonders genannt zu werden. Wie bereits erwähnt, ist hierbei ein Zerfall der Erythrocyten innerhalb der reticuloendothelialen Zellen besonders der Milz nachgewiesen worden[203]). Andererseits fand Eppinger[80]) in der Leber Leberzellnekrosen und Einrisse der Gallencapillaren, so daß die Einordnung an dieser Stelle gerechtfertigt erscheint. Daß bei einem Fall von septischem Ikterus ähnliche, wenn auch geringgradigere erythrorhektische Vorgänge innerhalb der Reticuloendothelien von mir[203]) beobachtet wurden, sei hier nochmals erwähnt.

Schließlich müssen wir in dieser Gruppe auch die Lebercirrhose nennen und zwar besonders die hypertrophische Lebercirrhose. Nach Eppinger[79]) dürfte klinisch in den meisten Fällen eine Unterscheidung der atrophischen und hypertrophischen Form unmöglich sein, da beide den gleichen Verlauf mit Ikterus zeigen können. Zur Erklärung der Gelbsucht hatten wir schon mechanische Momente herangezogen. Wie aber Eppingers neue Beobachtungen erwiesen haben (s. o.), müssen wir auch dynamische Momente in Betracht ziehen und den Ikterus zum Teil als einen „hepato-lienalen", dynamischen mit erhöhter Hämolyse einhergehenden auffassen. Dafür sprechen die histologischen Befunde in den Sternzellen und in der Milz, die Feststellung der Pleiochromie und die Erfolge der Milzexstirpation (s. auch Bleichröder[41, 42]), Kingg[178]), Kleeblatt[183]). Über das qualitative Verhalten des Blutbilirubins bei der Lebercirrhose liegen bisher nur einzelne nicht eindeutige Beobachtungen vor. Das gleiche gilt vom Morbus Banti, dessen reine Form wir, wie Eppinger meint, in Deutschland und Österreich kaum zu sehen bekommen. Meistens handelt es sich in diesen Fällen auch um eine Lebercirrhose.

Bevor wir nun zum speziellen Teil übergehen, soll hier noch eine Frage erörtert werden, die für den „dynamischen Ikterus" von Bedeutung ist, nämlich die Frage der „Acholurie". Bekanntlich tritt bei den Ikterusformen dieser Gruppe, wenigstens solange keine sekundäre Gallenstauung oder -Resorption stattgehabt hat, keine Bilirubinurie auf. Im Urin ist nur reichlich Urobilin zu finden. Allerdings wollen ja Obermayer und Popper[252]) in jedem Harn mittels ihres Reagens Gallenfarbstoff und dessen Vermehrung bei Pneumonie, Herzinsuffizienz usw. gesehen haben. Mit den gewöhnlichen Proben (Gmelin, Trousseau) aber ist gelöstes Bilirubin insbesondere beim hämolytischen Ikterus und beim Icterus neonatorum in der Regel nicht nachzuweisen. Die erste Annahme, daß der Bilirubingehalt im Blut die Höhe des Nierenschwellenwertes, über die wir schon beim mechanischen Ikterus berichteten, nicht erreiche (Hijmans van den Bergh[25]), Huber[157]), Groß[116]), kann an Hand der quantitativen Bilirubinbestimmungen, die erheblich darüber hinausgehende Werte ergaben (Rosenthal[303]), Kaznelson[175]), Ada Hirsch[146]) abgelehnt werden. Naunyn[244]) stellt drei andere Erklärungsmöglichkeiten für die Acholurie beim hämolytischen Ikterus auf: Erstens könnte der Gallenfarbstoff im Blut in einer Bindung vorhanden sein, für welche die Nieren nicht durchgängig sind; zweitens könnte der Schwellenwert für die Bilirubinausscheidung durch die Nieren infolge Nierenschädigung durch den lange bestehenden Ikterus erhöht sein (die gleiche Annahme machen Claus und Kalberlah[67]); drittens könnte die Niere die Fähigkeit gewinnen oder steigern, Bilirubin zu verarbeiten, es eventuell zu oxydieren. Wenn wir zuerst den zweiten Punkt betrachten, so kann beim Icterus neonatorum von einer Nierenschädigung durch einen länger dauernden Ikterus ja keine Rede sein. Andererseits ist die Bilirubinausscheidung beim Morbus Weili, der ja mit einer besonders starken Nierenschädigung verläuft, keineswegs beeinträchtigt, ebensowenig bei chronischem Stauungsikterus infolge von Carcinom. Die Fähigkeit, Bilirubin zu oxydieren, dürfte für

die Niere des Neugeborenen ebenfalls nicht in Frage kommen, da sich hier gerade Bilirubininfarkte und keine Biliverdinablagerungen finden; beim chronischen Stauungsikterus hört anderseits die Bilirubinurie trotz Biliverdinablagerung in der Nierenrinde, auf die Naunyn in diesem Zusammenhang hinweist, nicht auf. Eppinger[79]) will die Acholurie damit erklären, daß die in die Zirkulation gelangten Gallenfarbstoffe ihren Weg eher wieder gegen die Gallengänge als gegen die Niere nehmen, was meines Erachtens aber nur eine Umschreibung der Tatsachen ist. Erwähnt soll noch werden, daß Knöpfelmacher[186]) die Acholurie des Neugeborenenikterus durch Fehlen des einfach sauren phosphorsauren Natriums erklärt, das die Löslichkeit des Bilirubins im Urin bedingen solle. Für den hämolytischen Ikterus liegen derartige Untersuchungen nicht vor, jedoch erscheint diese Erklärung unwahrscheinlich.

Somit bleibt nur die erste Erklärungsmöglichkeit Naunyns übrig, daß nämlich der Gallenfarbstoff im Blut in einer anderen Bindung kreise, für welche die Niere undurchlässig ist. Wenn Naunyn von diesem Punkt sagt, daß er nicht durch Tatsachen gestützt sei, so ist das durch den Nachweis der zwei verschiedenen Bilirubinarten überholt. Schon Feigl und Querner haben darauf hingewiesen, daß die evt. Komplexbildung des Bilirubins mit Proteinsubstanzen, die eben den verzögerten Ausfall der Diazoreaktion bedinge, den Durchtritt durch die Niere verhindere. Ich möchte mich mit Kaznelson und Botzian dieser Ansicht umsomehr anschließen als meine Untersuchungen auch für den Icterus neonatorum den ganz besonders ausgesprochen verzögerten Ablauf der direkten Diazoreaktion erwiesen. Wir müssen also annehmen, daß die Niere für „funktionelles Bilirubin" undurchlässig ist. Daß bei diesen Erkrankungen mitunter doch Bilirubinurie gefunden wird, beruht auf sekundärer Gallenstauung oder Resorption, durch die mehr oder weniger große Mengen von Stauungsbilirubin, das die Niere glatt passiert, ins Blut gelangen, wie wir es besonders auch beim hämolytischen Ikterus zur Zeit der Krisen und nach der Splenektomie sehen (s. spez. Teil).

Wenn wir die besprochenen Abschnitte rückblickend übersehen, so finden wir einzelne Krankheiten an den verschiedensten Stellen des Systems wieder. Die Ikteruspathogenese dieser sowie einiger wichtiger mit Ikterus einhergehender Krankheiten soll nun im speziellen Teil noch einmal zusammenfassend besprochen werden.

Spezieller Teil.

I. Cholelithiasis.

Der Ikterus bei Cholelithiasis kann, wie wir gesehen haben, mitunter durch einen totalen Abschluß der Gallenwege bedingt sein und zwar infolge direkten Verschlusses des Ductus choledochus durch den eingeklemmten Stein. Daß der Stein allein keinen vollständigen Abschluß hervorbringt, haben zahlreiche klinische, insbesondere chirurgische Erfahrungen gelehrt. Meist tritt ein Spasmus oder öfter eine Entzündung der Choledochusschleimhaut hinzu, die den Ab-

schluß zu einem vollkommenen macht (Riedel[297]). Eine größere Bedeutung als der Ikterus durch den seltenen völligen Abschluß der Gallenwege hat bei der Cholelithiasis der durch partielle Gallenstauung entstandene Ikterus. Wie erst neuerdings wieder Naunyn[244]) betont, müssen wir in der begleitenden Cholangitis oder infektiösen Cholangie die Ursache dieser partiellen Gallenstauung erblicken. Rasch kann ein solcher Ikterus einsetzen, zumal sich die entzündlichen Vorgänge bis in die höher gelegenen Teile des Gallengangsystems fortsetzen können. Es ist verständlich, daß eine auf diese Weise entstandene Gelbsucht die operative Entfernung der Steine noch wochenlang überdauern kann (Ehret und Stolz[73]). Ein Milztumor pflegt diese Erkrankungsform zu begleiten, die von den reinen, nicht calculösen Cholangien (Naunyn[243, 244]) nur schwer zu unterscheiden sein dürfte.

Über das Verhalten des Blutbilirubins bei der Cholelithiasis liegen immer noch nicht genügend reichliche Befunde vor. Von Posselt[283]), Hijmans van den Bergh[25]), Feigl und Querner[83]), Botzian[45]) u. a.) wird auf die Bedeutung der Blutuntersuchung bei Kolikanfällen, die ohne Ikterus verlaufen, hingewiesen. Nach Meulengrachts[227]) und eigenen Erfahrungen[206]) scheint ein „latenter Ikterus“ bei der Mehrzahl der Patienten aber nicht die Regel zu sein. Ob die Blutuntersuchung im Intervall sichere Schlüsse zu ziehen erlaubt, erscheint besonders fraglich. Feigl und Querner fanden allerdings in 67 Proz. ihrer Beobachtungen erhöhte Bilirubinämie. Auch Botzian hat im Intervall hohe Werte beobachtet.

Was die Qualität des Bilirubins anbetrifft, so haben wir natürlich in der Regel Stauungsbilirubin vor uns. Selbst bei niedrigen fast normalen Werten findet sich mitunter noch prompte direkte Reaktion, was bisweilen von diagnostischer Bedeutung sein dürfte. Vielfach dagegen, besonders bei abklingendem Ikterus, sahen wir einen verzögerten Ablauf bei noch deutlich erhöhtem Bilirubinwert. Auch Feigl und Querner beobachteten unter 25 Fällen von Cholelithiasis und Cholecystitis 5 mit verzögerter Diazoreaktion. Wir haben dann einen „latenten dynamischen Ikterus“ vor uns, der wohl nach Aufhören der Gallenstauung durch Funktionsstörung der Leberzellen (erschwerte Ausscheidung des in den Sternzellen gebildeten Bilirubins) zu erklären ist.

II. Icterus catarrhalis und epidemicus.

In den letzten Jahren zeigte sich eine auffällige Häufung der Krankheitsfälle an katarrhalischem Ikterus. Im Felde war derselbe von ausgesprochen epidemischem Charakter, so daß wohl kaum ein Zweifel darüber bestehen kann, daß wir es hier mit einer Infektionskrankheit zu tun hatten. So berichten insbesondere Brugsch und Schürer[55]) über 450 im Jahre 1917 in Rumänien beobachtete Patienten. Der Ikterus war nie so schwer wie bei vollständigem Choledochusverschluß, der auch klinisch vermißt wurde. In der Hälfte der Fälle bestand eine Milzschwellung; im Urin ließ sich regelmäßig Bilirubin nachweisen. Einen Zusammenhang mit Para-

typhusinfektion konnten die Autoren ablehnen (vgl. Garnier und Reilly[103, 104]). Weitere Beobachtungen aus dem Felde brachten Urizio[360]), Benczur[22]), Arzt[8]), Blaßberg[40]), Deszimirowics[71]); von älteren Autoren seien unter anderen Weißenberg[367]) und Guthrie[119]) genannt. Mehrfach wurde als Icterus epidemicus ein dem Icterus infectiosus ähnliches Krankheitsbild beschrieben (Wiener[373]), Scordo[307]), Symmers[346]). Hatiegan[127]) sah ein Bakterium der Coligruppe als Erreger an. Fränkel[89]) beschreibt ein ähnliches durch hämatogene Paratyphusinfektion verursachtes Krankheitsbild, das er auch bei Meerschweinchen auf dem Wege der Blutinfektion hervorbringen konnte. Auch der gewöhnliche Icterus catarrhalis oder Icterus simplex (Eppinger[78]) dürfte zum Teil als Infektionskrankheit anzusehen sein, jedoch mögen viele Fälle auch eines anderen, bisher nicht geklärten Ursprunges sein (toxische Hepatitis nach Buchbinder[61]). Daß wir bisweilen in althergebrachter Weise an eine duodenale Entstehung denken müssen, wird von Naunyn[244]) erneut betont, während Kretz[191]), wie bereits erwähnt, dieser Genese gegenüber sich ablehnend verhielt. Ohne näher auf diese Fragen einzugehen, sei auf die Ausführungen Eppingers in seiner Ikterusarbeit im Kraus-Brugschschen Handbuch[80]) hingewiesen.

Für die Pathogenese der Gelbsucht kommen zur Hauptsache mechanische Momente in Frage, und zwar entweder totale Gallenstauung im Pars duodenalis des Ductus choledochus oder partielle Gallenstauung und -Resorption. Vorzüglich ist wohl letzteres als wichtigste Ursache des Ikterus zu betrachten, und kommen Cholangiolitiden in Frage. Eppinger[80]) konnte ferner zeigen, daß sich in der Leber bei Icterus catarrhalis zahlreiche Leberzellnekrosen fanden, als deren Folge eine passive Eröffnung der Gallencapillaren zu erkennen war. Somit war in vielen Fällen Gelegenheit für einen Übertritt der Galle aus dem Gallengangsystem ins Blut gegeben und der prompte Ausfall der Diazoreaktion erklärt. Daß infolge dieser diffusen Leberparenchymschädigung, die sich auch durch den positiven Ausfall der Lävelose- und Galaktoseprobe und durch die positive „hämoklasische Krise“ (Widal, Abrami, Jancovesco[375]) kenntlich macht, noch eine Anhäufung des in den Sternzellen gebildeten Bilirubins im Blute infolge gestörter Ausscheidung stattfindet, wie Eppinger glaubt, ist wahrscheinlich. Solange aber Stauungsbilirubin reichlich in das Blut übertritt, wird diese Komponente verdeckt, tritt aber in Gestalt einer Hyperbilirubinämie von nunmehr verzögerter Reaktion beim Abklingen des Ikterus in Erscheinung, ebenso wie wir es bei der Cholelithiasis gesehen hatten (Feigl und Querner[83]), Lepehne[205]). Da zu dieser Zeit die Gallenwege wieder frei geworden sind, wird das im Blute angehäufte Stauungsbilirubin auch von der Leber rasch in großen Mengen ausgeschieden. Eine jetzt vorgenommene Duodenalsondierung kann infolgedessen eine Pleiochromie vortäuschen. Der Nachweis der Leberzellnekrosen gibt uns auch den Schlüssel dafür, daß wir mitunter Fälle von Icterus catarrhalis oder epidemicus in akute Leberatrophie übergehen sehen (Weißenberg[367]), Guthrie[119]), Eppinger[79]) u. a.).

III. Icterus infectiosus (Weil).

Das reichliche Auftreten des infektiösen Ikterus im Kriege an der französischen Front brachte uns die Klärung dieses interessanten Krankheitsbildes in bezug auf Ätiologie, Klinik und pathologische Anatomie. Es sei hier betreffs Ätiologie auf die Arbeiten von Uhlenhut und Fromme[357]), Hübener[160, 161]) und Reiter[295]), betreffs der Klinik auf Magnus und Groß[217]), Trembur und Schallert[354]), Hauck[125]), Thörner[350]), Bäumler[18]), Schott[322]), Schäfer[308]), Gudzent[117]), Klieneberger[181]) u. a. hingewiesen. Die pathologische Anatomie wurde besonders von Beitzke[21]), Pick[274]), Herxheimer[135]), Hart[125]), Miller[233, 234]) und Garnier[103]) (s. auch die Zusammenstellung von Lubarsch[215]) dargelegt. Hier sei nur auf die Pathogenese des Ikterus eingegangen. Eine vollständige Gallenstauung konnten die Obduktionen nirgends erweisen, obgleich von einigen Klinikern eine zeitweise Acholie des Stuhles beobachtet wurde. Überhaupt ergab die makroskopische wie auch die mikroskopische Untersuchung der Leber in der Regel keinen sicheren Anhalt für die Entstehung der so starken Gelbsucht. Der Ikterus wurde als ein hepatotoxischer, als Diffusionsikterus erklärt. Erst Eppinger[80]) gelang es neuerdings mit seiner Gallencapillarfärbungsmethode Einrisse an den nicht erweiterten Gallencapillaren festzustellen, die durch Arrosion von außen infolge von Leberzellnekrosen ebenso wie beim Ikterus catarrhalis entstanden waren. Gallenthromben konnte er nicht finden. Unter 15 von mir untersuchten Lebern von Weilkranken[203]) sah ich jedoch dreimal ziemlich reichliche gallig gefärbte Massen, die die erweiterten und geschlängelten Gallencapillaren ausfüllten und die wohl als Gallenthromben anzusprechen sind. Auch Miller[234]) sah unter seinen Fällen einen mit starker Gallenstauung und drei weitere mit angedeuteter Gallenstauung. Mc Nee[217a] beschreibt Leberzellnekrosen neben Zeichen der Regeneration und Dissoziation der Leberzellen. Wenn nun nach diesen Untersuchungen der Ikterus der Weilschen Krankheit als ein rein mechanischer aufzufassen wäre, so widersprechen dieser Auffassung die im allgemeinen Teil erwähnten Befunde, die ich[203]) an der Milz und den Lebern erheben konnte. Die Pulpazellen, Reticulumzellen und Sinusendothelien der Milz waren zu großen Gebilden aufgequollen, die mit zahlreichsten kleinen und kleinsten Trümmergebilden von roten Blutkörperchen neben wenigen unveränderten Erythrocyten erfüllt waren. Ähnliche, wenn auch weniger ausgesprochene Bilder sah man in den Sternzellen der Leber. Wir haben hier nicht, wie Eppinger[80]) fälschlich in seinem Buch von meinen Beobachtungen berichtet, Phagocytose von Erythrocyten (Miller[234]) berichtete nur über eine solche in den Milzen und Sternzellen Weilkranker), wie man sie ja auch bei Typhus und Fleckfieber findet, sondern eine Erythrorhexis, einen Zerfall der aufgenommenen Blutkörper innerhalb der Zellen des reticuloendothelialen Apparates vor uns, einen Befund, wie er in so charakteristischer Weise bei keiner anderen Krankheit aufzutreten scheint und wohl direkt differentialdiagnostisch zu verwenden ist. In ungeklärten Weil verdächtigen

Fällen könnte vielleicht eine unter allen Cautelen vorgenommene Milzpunktion durch mikroskopischen Nachweis der Erythrorhexis die Diagnose sicherstellen. Aus diesen Beobachtungen des Blutzerfalls innerhalb der Reticuloendothelien und auf Grund einer Anzahl von Vergleichen und Überlegungen, auf die hier nicht näher eingegangen werden kann, schloß ich auf einen reticuloendothelialen Anteil des Ikterus bei der Weilschen Krankheit. Entsprechende Untersuchungen beim Meerschweinchen ließen erkennen, daß hier die Erythrorhexis gegenüber der einfachen Erythrophagocytose nur eine untergeordnete Rolle spielt. Auch gelang es nicht, durch Milzexstirpation und nachfolgende Infektion mit der Spirochaete icterogenes den Ikterus beim Meerschweinchen zu verhindern. Jedenfalls bestehen hier, wie auch die stets vorhandenen, oft sehr beträchtlichen Nekroseherde in der Leber (Pick[274]) beweisen, andere Verhältnisse als beim Menschen, bei dem mir die Gelbsucht dieser Krankheit aus einer dynamischen Komponente mit erhöhter Bilirubinbildung in der Milz und in den Sternzellen neben funktioneller Ausscheidungsstörung und einer früher oder später einsetzenden mechanischen Komponente zusammengesetzt erscheint. Qualitative Blutuntersuchungen liegen bisher nicht vor. Wahrscheinlich dürfte das Stauungsbilirubin bald nach Ausbruch der Krankheit das funktionelle Bilirubin überdecken, wofür auch das rasche Auftreten der Bilirubinurie spricht.

Ebenso wie der katarrhalische und epidemische Ikterus, kann auch der Icterus infectiosus in seltenen Fällen zur akuten Leberatrophie führen (Pick[274]), Hart[125]), Guthrie[119]), Mrosik[241]).

IV. Akute und subakute Leberatrophie.

Wie die Fälle von katarrhalischem Ikterus, so häuften sich auch die Beobachtungen von akuter und subakuter Leberatrophie besonders im letzten Jahre. Es wurde erneut betont, daß gewisse Formen des Icterus catarrhalis überhaupt nur mild verlaufende Leberatrophien seien. Inwieweit verschlechterte Lebens- und Ernährungsverhältnisse hier eine Rolle gespielt haben, bleibe dahingestellt. Klinisch-operative Beobachtungen sowie Untersuchungen mittels des Pneumoperitoneums gaben uns neue Gesichtspunkte besonders über das Vorkommen einer Heilung (Umber[358, 359]), Fränkel[90]), Strauß[338, 339]), Rautenberg[294]) u. a.). So sind es vorzüglich die subakuten Formen der Leberatrophie, die in letzter Zeit mehrfach in der Literatur beschrieben worden sind. Das mikroskopische Bild nähert sich, wie uns auch ein eigener Fall zeigte, sehr dem der Lebercirrhose, und dürfte es nicht als ausgeschlossen gelten, daß manche Lebercirrhosen aus einer geheilten Leberatrophie hervorgegangen sind (Strauß[338]), Huber und Kausch[158]), Herxheimer[136]).

Wenden wir uns zur Frage der Ikteruspathogenese, so muß wiederum von vornherein betont werden, daß bei der akuten wie bei der subakuten Leberatrophie die direkte Diazoreaktion einen durchaus prompten Ablauf zeigt. Gallenstauung oder -resorption muß daher als Ursache des Ikterus, der mit den höchsten Bilirubinwerten ein-

hergehen kann, angesehen werden. Soweit noch erhaltene Leberzellbalken angetroffen werden, sieht man in ihnen auch Gallenthromben liegen (Eppinger[78, 79]), Umber[358]), Fränkel[90]). Ferner ist es doch nur naheliegend, die ausgedehnten Leberzellnekrosen mit ihrer Eröffnung der Gallencapillaren und den gesamten Umbau des Leberparenchyms für die Pathogenese des Ikterus heranzuziehen. Demgegenüber würde eine direkte Überschwemmung des Blutes mit Bilirubin aus den Sternzellen infolge Fehlens der ausscheidenden Leberzellen (Eppinger[80]) von untergeordneter Bedeutung sein. An unserem Fall von subakuter Leberatrophie[206] konnten wir zeigen, daß auch schon im Anfangsstadium, wo erst ein latenter Ikterus bestand (1,15 Bilirubineinheiten), eine prompte direkte Reaktion vorhanden war. Andererseits läßt sich nicht sicher ablehnen, daß auch in gewissen Fällen eine erhöhte Hämolyse bei der akuten Leberatrophie eine Rolle spielen kann. Sind doch von Joannowicz und Pick[170]), Ehrmann und Stern[74]) und Jakoby[165]) hämolysierende ungesättigte Fettsäuren in der Leber bei akuter Atrophie und bei Phosphorvergiftung gefunden worden. Vielleicht kann auch das sehr reichliche Auftreten von feingranulärem und diffusem Eisen in den Sternzellen und den übrigen Capillarendothelien in der Mehrzahl der Fälle von Leberatrophie und Phosphorvergiftung in diesem Sinne gedeutet werden (Tirmann[352]), Lepehne[203]). Wenn Eppinger[79]) bei der akuten Leberatrophie einmal einen therapeutischen Erfolg der Milzexstirpation feststellen konnte, so dürfte man hier aber auch an einen entgiftenden Einfluß der Splenektomie denken, analog den oben besprochenen Befunden von Joannowicz[170]), Furno[101]) und Whipple und Hooper[369]), die bei splenektomierten Tieren die Leberzellnekrosen nach Toluylendiamin- und Chloroformvergiftung bzw. nach Injektion hämolytischer Sera vermißten, und analog den Versuchen von Pick und Hashimoto[276]), die bei entmilzten Meerschweinchen das Ausbleiben der Autolyse in der Leber nach Eiweißsensibilisierung darlegten.

V. Der cyanotische Ikterus.

Daß bei Herzkranken mit Stauungsleber die leicht gelbliche Hautfarbe auf einer erhöhten Bilirubinämie beruht, daß also hier ein latenter Ikterus mit Urobilinurie bei fehlender Bilirubinurie vorliegt, ist schon öfter betont worden (Scheel[310]), Obermayer und Popper[252]) u. a.). Vielfach übersteigt der Blutbilirubingehalt den Schwellenwert und führt dann zum sichtbaren Ikterus. Die qualitative Untersuchung des Blutserums der Herzkranken zeigt uns, daß einmal funktionelles Bilirubin, ein andermal Stauungsbilirubin im Blut kreist, daß wir also — wenigstens den latenten — Ikterus nicht einheitlich erklären können. Bisher ließ es sich noch nicht feststellen, wodurch es bedingt ist, ob ein „latenter dynamischer“ oder ein „latenter mechanischer Ikterus“ auftritt. Hijmans van den Bergh[25]) glaubte, daß im Anfangsstadium der Stauung eine verzögerte Diazoreaktion, bei zunehmender Stauung und Eintreten von echtem Ikterus eine prompte Reaktion auftrete. Dem kann ich nicht beipflichten, wenigstens

nicht solange ein latenter Ikterus besteht. Wird der Ikterus ein sichtbarer, dann dürfte er allerdings wohl stets ein Stauungsikterus sein. Solange dies aber nicht der Fall ist (klinisch oft Subikterus), können wir ganz unabhängig von der Dauer der Erkrankung, von der Größe der Stauungsleber, anscheinend auch von der Art des betreffenden Herzleidens usw. bald diese, bald jene Form des Blutbilirubins feststellen. Dabei können auch höhere Bilirubinwerte bis zu 3 und 4 Bilirubineinheiten von funktionellem Typus gefunden werden. Entsprechend läßt sich im Urin mit der so empfindlichen Huppertschen Probe auch nur in einem Teil der Fälle Gallenfarbstoff nachweisen (Ott[257]). Wodurch wird nun der Ikterus bedingt? Wenn wir zuerst die Fälle besprechen, in denen Stauungsbilirubin kreist, so konnten Eppinger[77, 78]) und nach ihm Abramow[2, 3]), Gerhardt[110a]), Kretz[191]) u. a. reichlich Gallenthromben in der Leber finden. Schließlich kommt es dann noch zur Ausbildung mehr oder weniger zahlreicher Leberzellnekrosen infolge toxischer Autolyse (Heinrichsdorff[130]), Oertel[256]), die zur Verstärkung des Ikterus durch Arrosion der Gallencapillaren beitragen können. Wie müssen wir nun den latenten dynamischen Ikterus erklären? Mechanische Momente kommen nicht in Frage, und so wurde auch schon von Abramow[3]) betont, daß er mitunter in der Stauungsleber die Gallenthromben vermißte. Kretz beobachtete ebenfalls, daß in Fällen mit Exitus durch schwindende Herzkraft wenig oder keine Gallenthromben vorhanden waren, im Gegensatz zu den Fällen rekurrierender Klappenentzündung mit Bakteriämie, wo sie in großer Zahl angetroffen wurden. Überhaupt soll nach Heinrichsdorff die Stauungsleber keine Einheit darstellen, da vielfach die erwähnten autolytischen Zellveränderungen völlig fehlen. Hijmans van den Bergh bezog die Erklärung des dynamischen Ikterus auf eine Funktionsstörung der Leberzellen, die „das ihnen zuströmende Bilirubin weniger vollständig ausscheiden, als es unter normalen Verhältnissen geschieht". Sicher muß diese Erklärung mit in Betracht gezogen werden, dazu kommt aber noch, worauf van den Bergh auch schon hindeutet, eine erhöhte Hämolyse mit sekundärer Pleiochromie. Gerhardt[110a]) lenkte hierauf bereits die Aufmerksamkeit, indem er auf die Eisenablagerungen in der Leber und Lunge (s. u.) hinwies. Pribram[285]), der das Entstehen von Urobilinurie bei experimenteller Milz- oder Leberstauung gezeigt hatte, glaubte seine Erfahrungen auch auf den menschlichen cyanotischen Ikterus ausdehnen zu dürfen. Eppinger und seine Mitarbeiter ergänzten diese Erwägungen durch den Nachweis der Pleiochromie mittels Duodenalsaft- und Stuhluntersuchungen. Milz und Sternzellen befinden sich im Zustand erhöhter Tätigkeit, und zwar ganz besonders, wenn ihnen von einem etwa eingetretenen Lungeninfarkt her reichliches Abbaumaterial, eventuell sogar anhepatisch gebildetes Bilirubin aus zerfallenden Erythrocyten zugeführt wird. Gerade dann soll nach Eppinger[80]) sehr deutlicher Ikterus auftreten. Das histologische Bild der Stauungsmilz erinnert an die Milz des hämolytischen Ikterus (Eppinger[79]). Ob es bei Herzfehlern in der gestauten Lunge auch ohne Infarktbildung schon zu Bilirubinbildung kommt, wie der Wiener Forscher in Analogie

zur kruppösen Pneumonie vermutet, ist unsicher, zumal ein grünes biliöses Sputum bei Herzfehlern im Gegensatz zur Pneumonie wohl kaum beobachtet wird. Die Hämosiderinablagerungen in der Lunge, auf die Gerhardt in gleichem Zusammenhang hinweist, brauchen ja nicht unbedingt mit einer Bilirubinbildung in Zusammenhang stehen (vgl. den allgem. Teil S. 254). Natürlich wirken alle diese ikterogenen Faktoren noch weiter, auch wenn es zu einer sekundären Gallenstauung gekommen ist. Die Qualität des Blutbilirubins wird dann aber vom Stauungsbilirubin beherrscht, dessen prompte Reaktion den verzögerten Anteil wohl zu verschleiern scheint. — Hinzufügen möchte ich noch, daß erfolgreiche Digitalisbehandlung den latenten Ikterus zum Abklingen bringt [205]).

VI. Ikterus bei kruppöser Pneumonie.

Jede kruppöse Pneumonie geht mit einem entweder nur latenten oder einem sichtbaren Ikterus einher. Schon Scheel [310]), Obermayer und Popper [252]), Herzfeld und Steiger [137]), Roth und Herzfeld [305]) konnten auf die Bilirubinämie der Pneumonie hinweisen. Qualitative Untersuchungen mittels der Diazoreaktion ergaben einen unzweifelhaft verzögerten (bzw. zweiphasig-verzögerten) Ausfall (Feigl und Querner [83]), Lepehne [205]). Nur wenn es zu stärkerem Ikterus kam, wurde die Reaktion prompt (Botzian [45]). Somit fallen in der Regel mechanische Momente, wie toxisch entstandene Gallenthromben usw., ganz fort oder sind nur in beschränktem, unbedeutendem Maße zu finden (Abramow [23]), Eppinger [79]). Man könnte den Ikterus oder Subikterus der Pneumonie durch eine funktionelle Schädigung der ausscheidenden Leberzellen erklären (Feigl und Querner). Kommt nicht aber vielleicht auch hier eine erhöhte Hämolyse in Frage? Banti [13]) glaubte, den Pneumokokken hämolytische Fähigkeit zuschreiben zu müssen. Auch Bittorf [37]) dachte an einen hämolytischen Ikterus durch Polycholie. Feigl und Querner lehnen eine hämolytische Fähigkeit der Pneumokokken ab, lassen aber auch neben der Leberzellschädigung eine Polycholie und zwar infolge Resorption des pneumonischen Exsudates gelten. Ganz besonders setzt sich nun Eppinger [79, 80]) für die hämolytisch-pleiochrome Entstehung des pneumonischen Ikterus ein. Er fand bei biliöser Pneumonie innerhalb der von Exsudat erfüllten Alveolen die Fibrinmassen von Eisen durchtränkt und die Alveolarepithelien mit Hämosiderin erfüllt. Hieraus schließt der Forscher, daß möglicherweise für die Pneumonie die Lunge mit ihrem reichlichen Erythrocytenuntergang dieselbe ikterogene Bedeutung habe wie die Milz für den hämolytischen Ikterus. Diese Behauptung gewinnt insofern an Wahrscheinlichkeit, als wir im Sputum bei der Pneumonie Bilirubin finden können (Herzfeld und Steiger, Pollack [278]). Die starke Urobilinurie der Pneumonie (Hildebrandt [143]) wäre so als durch Pleiochromie, die übrigens mit den üblichen Methoden bewiesen wurde, wie auch durch Leberzellschädigung bedingt anzusehen, und müssen wir wohl auch beide Ursachen für die Entstehung des Ikterus heranziehen. Übrigens läßt sich im Blut der Pneumoniekranken besonders kurz vor dem

Exitus auch Urobilinogen nachweisen (Hildebrant[144]), von Jaksch[166]). — Von differentialdiagnostischer Bedeutung ist es, daß Bronchopneumonien ohne erhöhte Bilirubinämie zu verlaufen scheinen.

VII. Perniziöse Anämie. Toluylendiaminvergiftung.

Wiederum ist es Scheel[310]), dem wir die ersten exakten Beobachtungen über erhöhten Bilirubingehalt des Blutserums bei der perniziösen Anämie verdanken, nachdem vor ihm schon Syllaba[345]) darauf hingewiesen hatte. Hijmans van den Bergh[25, 26]) bestätigte in quantitativen Untersuchungen mittels seiner Methode, daß der Bilirubingehalt des Serums den der Norm (0,3—0,5) um das 4 bis 8fache übersteigen könne. In eigenen Untersuchungen sahen wir Werte zwischen 1 und 3,8, Eppinger[79]) zwischen 2,5 und 4 Bilirubineinheiten, Botzian[45]) „ungefähr“ 5 Bilirubineinheiten. Entsprechend ist auch der gelbe Ton der Hautfarbe der perniziösen Anämie so hervortretend, der sich bisweilen zu Subikterus steigern kann. Die gleiche, wenn auch weniger starke Vermehrung des Blutbilirubins findet sich auch bei ausgesprochenen Botriocephalusanämien (Lepehne[205]). Wird hier der Wurm abgetrieben und kommt die Anämie zur Heilung, so läßt sich der sukzessive Abfall der Blutbilirubinwerte verfolgen. Ähnlich verhält es sich bei der perniziösen Anämie, wenn eine Blutkrise mit folgender Remission und mit Wiederanstieg der Blutzahlen eingetreten ist (Scheel, Naegeli[242]). Entsprechend sinken die hohen Gallenfarbstoffwerte im Duodenalsaft und die erhöhten Stuhlurobilinzahlen, von denen wir schon im allgemeinen Teil gesprochen haben, zur Norm ab (Eppinger). Es gibt aber auch Fälle, in denen trotz Remission sei es die Blutbilirubinwerte, sei es die Duodenalbilirubinzahlen hoch bleiben, und wobei nur eine geringe Erholung einzutreten scheint (Huber[156]), Robertson[298 u. f.]), Lepehne). Besonders auch nach Splenektomie kommt es zu einem Abfall der Bilirubinwerte im Blut und in der Galle, dem die Besserung des Blutbildes parallel geht (Mosse[240]), Robertson, Eppinger). — Ein der perniziösen Anämie ebenfalls sehr ähnliches Bild mit Subikterus, erhöhtem Färbeindex usw. sieht man auch bei der Ankylostomiasis, die sich jedoch durch eine intensive Erythrophagie in der Milz auszeichnet, und bei der die Anämie trotz Entfernung der Würmer nicht zur Ausheilung kommt (Parisot[259]). Daß wir bei diesen hämolytischen Anämien funktionelles Bilirubin mit verzögerter Diazoreaktion vor uns haben, zeigten die Untersuchungen van den Berghs[25]) und seiner Nachuntersucher. Dementsprechend und unter Berücksichtigung der Pleiochromie beim Fehlen nachweisbarer pathologischer Veränderungen an den Gallencapillaren muß der latente Ikterus als ein rein dynamischer Ikterus bezeichnet werden und durch eine Überproduktion von Bilirubin in den Reticuloendothelien der Milz und Leber, der die Ausscheidung nicht gewachsen ist, erklärt werden. Konnte doch Hijmans van den Bergh bei der perniziösen Anämie direkt Bilirubinbildung in der Milz nachweisen (s. allg. Teil). Eppingers[75]) histologische Befunde in der Milz mit Veränderungen an den kleinen Milzarterien und Austritt des Blutes in das

Milzgewebe, sowie Robertsons Nachweis der ätherlöslichen, hämolytisch wirkenden Milzextrakte und der herabgesetzten Resistenz der roten Blutkörper in der Milzvene bei dieser Krankheit werfen weiteres Licht auf die hier stattfindenden hämolytischen Vorgänge, ebenso wie die Eisenbefunde in den Sternzellen. Der Erfolg der Splenektomie bestätigte diese Auffassung. Daß allerdings die Veränderungen der Milzarterien nicht die ausschlaggebende Ursache der erhöhten Hämolyse sein können, beweisen die spontan eintretenden Remissionen (Türk[356]). Auch nach anfangs erfolgreicher Splenektomie können erneut hohe Blutbilirubinwerte, hohe Duodenalbilirubinzahlen und Stuhlurobilinwerte auftreten. Die hämolytische Tätigkeit der Sternzellen und der Hämolymphdrüsen dürfte hierfür verantwortlich sein. Es lag daher nahe, einen therapeutischen Versuch mit Collargolinjektionen zwecks Blockade der Sternzellen analog meinen Experimenten (s. o.) zu machen, was neuerdings besonders für den hämolytischen Ikterus von mehreren Seiten vorgeschlagen ist (Fischer[84]), Kirch[179]). Eigene Versuche bei perniziöser Anämie ohne vorher gegangene Milzexstirpation führten bisher zu keinem Ergebnis. Neuerdings veröffentlicht aber Holländer[154]) gute Erfolge, die er mit Collargolbehandlung bei der perniziösen Anämie auf Grund obiger Überlegungen erzielt hat. Weitere Versuche, vielleicht in Kombination mit Splenektomie wären für beide Krankheiten zu empfehlen. Ob man allerdings genügende Dosen von Collargol ohne Schädigung des Körpers (Knochenmark!) einführen kann, ist mit Bauer[17]) noch als fraglich hinzustellen. Möglicherweise könnte man mit intravenösen Eiseninjektionen nach Eppingers Experimenten (s. allgem. Teil) eher zum Ziel kommen, zumal schon frühere Autoren zeigen konnten, daß Eiseninjektionen den Blutzerfall herabsetzen und eine Verminderung des Farbstoffgehaltes der Galle zur Folge haben (Anselm[6]), s. a. E. Meyer[228]). Insbesondere müßte das soeben von Heinz[132, 133]) als Reizmittel zur Blutbildung empfohlene intravenös zu verabfolgende Elektroferrol auch in unserem Sinne erprobt werden. Mehrere eigene Versuche bei nicht entfernter Milz waren erfolglos. Es ist ja auch fraglich, ob überhaupt die schon mit roten Blutkörperchen und ihren Verdauungsprodukten überladenen Sternzellen noch Silber oder Eisen speichern und somit die Vorbedingung für die Blockierung der Sternzellen gegeben ist. Andererseits ist es auch noch nicht geklärt, ob die Hämolyse ein ausschlaggebendes Moment bei der perniziösen Anämie bedeutet oder ob sie nur eine sekundäre Erscheinung ist, wie es Klemperer und Hirschfeld[149, 150]) meinen. Diese Fragen sollen hier nicht erörtert werden.

Anhangsweise sei betont, daß in Ausnahmefällen bei sekundärer Anämie, für die, ebenso wie für die „aplastische Anämie“ (Eppinger[79]), in der Regel niedrige Blutbilirubinwerte kennzeichnend und von differentialdiagnostischer Wichtigkeit sind, sich auch höhere Bilirubinzahlen ähnlich wie bei perniziöser Anämie einstellen können. Man muß also annehmen, daß in seltenen Fällen auch hier hämolytische Vorgänge sich abspielen können (Lepehne[205, 206]). Auch sonst trifft man bei einzelnen Individuen höhere Werte bei verzögerter Reaktion. Solange wir

keinen weiteren Anhalt für die Herkunft der Bilirubinvermehrung haben (Ascaridiasis?)*), müssen wir diese Fälle als physiologische Hyperbilirubinämien ansehen, für deren Entstehung entweder erhöhte Hämolyse im reticuloendothelialen Apparat oder erschwerte Ausscheidung durch die Leberzellen in Betracht kommt.

Im Anschluß an die perniziöse Anämie soll noch kurz auf die **Toluylendiaminvergiftung** eingegangen werden, die in der Ikterusliteratur eine große Rolle spielt und gewisse Ähnlichkeiten mit der perniziösen Anämie und dem hämolytischen Ikterus aufweist (vgl. Stadelmann[329]), Affanassiew[4]), Joannowics[169]), Sterling[334]), Hunter[163]), Mc. Nee[247]), Daumann und Pappenheim[69]) u. a.). Eppinger[79]) widmet ihr ein besonderes Kapitel in seinem Buch über die hepatolienalen Erkrankungen, auf das hier verwiesen sei. Reichlichste Gallenthrombenbildung in der Leber mit ihren Folgeerscheinungen, bei länger dauernder Vergiftung auch Leberzellnekrosen sprachen dafür, die Gelbsucht als durch hepatotoxische partielle Gallenstauung und -Resorption bedingt anzusehen. Die Erfolge der Splenektomie jedoch, die histologischen Befunde der Milz und Sternzellen, die Pleiochromie, die Verhinderung des Ikterus durch Blockierung der Sternzellen mittels Eiseninjektionen zeigten, daß auch noch ein hämolytisch-dynamischer Anteil mit in Betracht zu ziehen sei. In der Milz selbst konnte Hijmans van den Bergh[25]) allerdings im Gegensatz zur Phenylhydrazinvergiftung nur einmal eine unbedeutende Bilirubinbildung feststellen. Er führt den Ikterus besonders im ersten Stadium, in dem noch keine Blutzerstörung und Anämie bemerkbar ist, auf eine hepatotoxische Einwirkung des Giftes zurück. Da bisher qualitative Untersuchungen des Blutes noch nicht angestellt waren, versuchte ich der Frage des Toluylendiaminikterus auf diesem Wege näher zu kommen. Es ergab sich, daß eigentümlicherweise schon kleine Dosen des Giftes, die weder eine Beeinträchtigung der Hunde, noch einen Subikterus oder eine sichere Bilirubinurie, noch eine Veränderung der roten Blutkörper zur Folge hatten, entweder schon am ersten oder am zweiten bis dritten Tage eine Bilirubinämie vom Typus des Stauungsbilirubins hervorriefen. Am ersten Tage nach der Injektion konnte ich einmal einen zweiphasigen Ablauf feststellen, bei dem der prompte und verzögerte Anteil gleich stark vertreten war. Am Tage darauf wurde nur noch ein unbedeutender verzögerter Anteil gefunden. In einem weiteren Versuch wurden 4 Tage hintereinander kleine Mengen des Giftes subcutan verabfolgt. Am zweiten Tage prompte direkte Reaktion, ebenso später. Zwei Tage nach der letzten Einspritzung dagegen verlief die Reaktion bei noch deutlich erhöhten Bilirubinwerten offensichtlich verzögert. Es erinnert dies Verhalten an unsere Befunde beim Abklingen der Gelbsucht bei Salvarsanikterus, bei der Cholelithiasis und beim Icterus catarrhalis. Solange Gallenstauung oder Gallenresorption besteht, scheint der verzögerte Anteil verdeckt und wird erst offenbar, wenn die Gallenstauung abklingt. Jedoch scheint hierüber das letzte Wort noch nicht gesprochen zu sein.

*) Anm. b. d. Korr.: Vgl. Bourges, Hämolytischer Ikterus bei Ascaridiasis. Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. **16**. 1921. Heft 6. S. 281.

Jedenfalls setzt bei der Toluylendiaminvergiftung sehr rasch Gallenstauung oder -Resorption ein, die mit Hijmans van den Bergh als hepatotoxisch bedingt angesehen werden muß. Kommt es doch beim Hund überhaupt sehr leicht zu einer Gallenresorption, wie die Hungerbilirubinurie (Naunyn[244]) zeigt. Schließlich wurde ein Hund einer starken akuten Vergiftung ausgesetzt. Er hatte bereits am 2. Tage nach der Injektion einen Stauungsikterus von 19,6 Einheiten, der 2 Tage später auf die außerordentlich hohe Zahl von 51 Einheiten anstieg, um dann abzufallen. Zugleich konnte im Blutserum Urobilinogen nachgewiesen werden (cf. Fischler[85]). Bemerkenswerterweise gab das Blutserum am 11. Tage, an dem der Hund getötet wurde, bei 6,8 Einheiten trotz deutlichem Untergang von roten Blutkörpern prompte direkte Reaktion und im Milzvenenblut konnten keine höheren Werte als im Carotisblut gefunden werden. Es läßt sich also die Toluylendinaminvergiftung, so weit es meine bisherigen Versuche erkennen lassen, nicht mit der perniziösen Anämie und dem hämolytischen Ikterus in Parallele setzen. Die genaueren Angaben über diese und weitere Experimente, sowie über verschiedene diesbezügliche Fragestellungen sollen in Kürze veröffentlicht werden*).

VIII. Der hämolytische Ikterus. Der Icterus neonatorum.

Die Literatur über den hämolytischen Ikterus hat sich auch in Deutschland gehäuft und ist die Frage der Ätiologie insbesondere der erworbenen Form (vgl. Lewin[207]), Heyler[140]), Loeper[213]), s. a. Chauffard[65, 66]), der Klinik (vgl. v. Krannhals[188]), Lichtwitz[209]), Pel[269]), Lommel[212]), Strauß[340, 341]) u. a.) und der pathologischen Physiologie (vgl. Rosenthal[303]), Lüdke[216]), Beckmann[19, 20]), Bittorf[38]) ausführlich erörtert worden. Eingehend hat sich auch Eppinger[79, 80]) in seinen beiden neuen Büchern über diese Krankheit ausgesprochen. Da uns hier nur die Pathogenese des Ikterus interessiert, muß von einer Besprechung der erwähnten Arbeiten und der vielfachen Fragestellungen Abstand genommen werden. Die Erkenntnis Hijmans van den Berghs[25]) daß gerade beim hämolytischen Ikterus im Blute ein Bilirubin mit ausgesprochen verzögerter Reaktion kreist, dürfte wohl eine ebenso große diagnostische Bedeutung haben, wie etwa der Nachweis der herabgesetzten Resistenz der roten Blutkörper. Besonders Kaznelson[175]) betont, daß in dem einen der von ihm beobachteten Fälle erst der Verlauf der direkten Diazoreaktion die Diagnose klärte. Feigl und Querner[83]) sowie Botzian[45]) konnten den verzögerten Ablauf der Diazoreaktion ebenfalls bestätigen. Es ist bemerkenswert, daß gerade bei dieser Krankheit die Verzögerung noch weit ausgesprochener ist als bei den vorerwähnten Krankheiten mit dynamischem Ikterus. Oft beginnt die erste Rotfärbung nach Zusatz des Diazoreagens erst nach Stunden, ja Tagen und soll mitunter ganz ausbleiben. Ausnahmen von dieser Regel des Vorhandenseins von funktionellem Bilirubin sollen uns noch weiter unten beschäftigen. Was die Höhe der Blutbilirubinwerte anbetrifft, so fanden

*) „Experimentelle Untersuchungen zum mechanischen und dynamischen Ikterus" erscheint im Deutsch. Arch. f. klin. Med. 136.

Rosenthal bzw. Botzian große Schwankungen zwischen 4 und 18,3, Kaznelson in einem Falle 14,5, in dem zweiten 6 bis 8, Schön[320]) 2,75 bis 4,45, Eppinger 4 bis 10 Bilirubineinheiten. Während der Krisen (s. u.) scheint der Bilirubingehalt des Serums besonders hoch zu sein; kommt es dann doch auch zu einer sichtbaren Verstärkung des Ikterus. Umgekehrt verschwindet die Gelbsucht unter Absinken der Blutbilirubinwerte nach der zuerst von Micheli[232]) vorgeschlagenen Splenektomie (Botzian, Kaznelson, Eppinger). Im allgemeinen Teil haben wir die Pathogenese des Ikterus schon behandelt. Hier sei nochmals hervorgehoben, daß erhöhte Hämolyse mit vermehrter Bilirubinproduktion in den Reticuloendothelien der Milz und der Leber eventuell auch der Hämolymphdrüsen und des Knochenmarks bei relativer Insuffizienz der Ausscheidung durch die Leberzellen als Ursache des Ikterus anzusehen ist. Eine wirkliche Leberzellschädigung ist an der Hand der negativen Lävulose- und Galaktoseprobe und des negativen Ausfalls der „hämoklasischen Krise" (Widal, Abrami und Jancovesco[375]) abzulehnen. Daß eine Pleiochromie besteht, die sich am Duodenalsaft (Rosenthal[302]), Bondi[43]) oder an den Faeces (Eppinger[82]), Gerhardt[110]), Kaznelson u. a.) oder durch die Urobilinurie nachweisen läßt, und die nach der Milzexstirpation verschwindet, beweist nichts gegen unsere Annahme, da dieser Gallenfarbstoff zum großen Teil aus den ebenfalls in selbständig erhöhter Bilirubinbildung befindlichen Leberzellen stammen kann. Daß in der Milz tatsächlich Bilirubin gebildet und auch Hämatin frei gemacht wird, war durch van den Berghs, Naegelis[242]), Kaznelsons und Eppingers Befunde von höherem Bilirubin- und Hämatingehalt in der Milzvene als im peripheren Blut und durch Rosenthals[303]) Beobachtung des starken Blutbilirubinanstieges nach Adrenalininjektion infolge Kontraktion der Milz (von 17,7 auf 26 Bilirubineinheiten) bewiesen. Eppingers und Guizettis[118]) histologische Untersuchungen zeigten in der Milz das Austreten der roten Blutkörper aus den gebahnten Blutwegen in das Parenchym, wo eben der Abbau der Erythrocyten statthaben muß. Hämolytische Substanzen, wie etwa ungesättigte Fettsäuren, konnten in der Milz nicht festgestellt werden (Rosenthal). Die Sternzellen der Leber sind an Zahl vermehrt und enthalten, wie wir es im allgemeinen Teil erwähnten, Eisen und Trümmer von phagocytierten roten Blutkörpern. Ihrer autonomen Tätigkeit sowie der Hämolyse in den Hämolymphdrüsen ist es wohl ebenso wie bei der perniziösen Anämie zuzuschreiben, wenn nach der Splenektomie allmählich wieder höhere Blutbilirubinwerte gefunden werden (Rosenthal, Gerhardt[110]).

Entsprechend dieser dynamischen Form des Ikterus ergibt auch die Untersuchung der Gallencapillaren nur stellenweise Erweiterung derselben. Einrisse und Gallenthromben werden nur in geringer Zahl angetroffen und steht dieser Befund, wie Eppinger sagt, in einem Mißverhältnis zur Intensität der Gelbsucht. Daß es sich mithin bei den von Bondi[43]) im Duodenalsaft beim hämolytischen Ikterus beobachteten Gallepartikelchen um ausgeschwemmte Gallenthromben handelt, ist nicht sehr wahrscheinlich. Anders dürfte es sich aber verhalten, wenn eine Krise mit noch

akut verstärktem Blutzerfall einsetzt. Dann kann im Serum auch eine zweiphasige Diazoreaktion mit einem prompten und einem verzögerten Anteil beobachtet werden (Feigl und Querner). Wahrscheinlich kommt es dabei zu einer reichlicheren Gallenthrombenbildung auf toxischer Basis und zu partieller Gallenstauung, wie Fischers[84]) mikroskopischer Befund in einem solchen Falle lehrte. Dementsprechend kann dann auch Bilirubin im Harn auftreten, das sonst vermißt wird, obgleich ja der Schwellenwert der Bilirubinurie, den wir von dem Stauungsikterus her kennen, und der etwa bei 4 Bilirubineinheiten liegt, bei weitem überschritten sein kann. Sogar Acholie der Faeces ist zur Zeit der Krisen beobachtet worden (Lüdke[215]), Gerhardt u. a.).

Bemerkenswerterweise ändert sich auch kurz nach der Splenektomie der Charakter des Blutbilirubins: an Stelle des funktionellen Blutbilirubins fand Botzian dann Stauungsbilirubin im Blut. Die direkte Reaktion verlief „zuerst schwach, dann immer deutlicher sofort positiv". Kaznelson konnte allerdings bei seinem Fall eine solche Beobachtung nicht machen. Dennoch scheint dies die Regel zu sein, denn wie Kahn[173]), Kleeblatt[183]) und Eppinger[79]) sahen, tritt nach der Splenektomie anfangs auch Bilirubinurie ein, während der Ikterus an Stärke noch zunimmt. Diese Verstärkung der Gelbsucht führt Eppinger auf die Schädigung der Leber durch die Narkose zurück. Es wäre nun nicht unmöglich, daß die schädigende Wirkung der Narkose auch eine partielle toxische Gallenstauung (Thromben, Nekrosen) nach sich zieht, die die Erklärung für die Umwandlung des Blutbilirubins geben könnte. Jedoch müßten diese interessanten Beobachtungen weiter nachgeprüft werden. $4^1/_2$ Monate nach der Operation war bei dem Patienten Botzians die Diazoreaktion wieder verzögert.

Als letzter Abschnitt schließt sich der Icterus neonatorum an, der in mancher Hinsicht dem hämolytischen Ikterus nahesteht. Der Streit um die Pathogenese der Gelbsucht der Neugeborenen ist bisher immer noch nicht nach einer bestimmten Richtung entschieden worden. Vornehmlich findet die Theorie Quinckes[291]), der den Ikterus durch Resorption des stark gallenfarbstoffhaltigen Meconiums aus dem Darm und Durchtritt durch den offenen Ductus venosus Arranti in das Blut erklären will, immer noch zahlreiche Anhänger, obgleich doch schon von Knöpfelmacher[184]) gezeigt wurde, daß der Ikterus auch eintrat, wenn der Darm durch hohe Spülungen von seinem Inhalt befreit worden war. Ebenso hatte Kehrer (zit. nach Eppinger[80]) nachweisen können, daß der Ikterus auch nicht ausbliebe, wenn das Meconium schon während der Geburt völlig entleert worden war. Heynemann[141]) wendet ferner mit Recht ein, daß der Ductus venosus oft obliteriert und sonst zu eng sei, um genügend große Mengen Gallenfarbstoff, die zur Erzeugung des Ikterus ausreichen, durchzulassen. Schließlich findet sich im Darm Biliverdin, im Blut aber Bilirubin. Vor allem aber spricht gegen diese Theorie die von mir festgestellte Tatsache[206]), daß auch beim Icterus neonatorum ebenso wie beim hämolytischen Ikterus funktionelles Bilirubin mit ganz aus-

gesprochen verzögerter direkter Diazoreaktion im Blut kreist. Damit sind auch die Theorien hinfällig, die den Ikterus auf mechanische Weise als Stauungsikterus erklären wollten (z. B. Birch-Hirschfeld[39]) und, wie wir im allgemeinen Teil auseinandergesetzt haben, wohl auch die Ansichten von einer Parapedese der Leberzellen (z.B. Knöpfelmacher[184]), Ylppö[377]). Diese Eigenschaft des Blutbilirubins zusammen mit der Acholurie (von Ylppö bezweifelt), mit dem reichlichen Vorkommen von hématies granuleuses (Maliwa[218, 219]) Poynton[284]), von Anisocytose eventuell auch Poikilocytose und Polychromasie (Heimann[124]), Knöpfelmacher[186]), Silbermann[326]), Slawik[325]) u. a.) mit dem besonders von Abels[1]) betonten familiären Auftreten (s. a. Poynton[284]), mit dem Nachweis der Pleiochromie in Galle und Duodenalsaft (Mensi[226]), Heß[139]) lassen an eine gewisse Ähnlichkeit mit dem hämolytischen Ikterus denken. Ob es beim Icterus neonatorum zu einem Blutzerfall kommt, ist von den einzelnen Forschern verschieden beantwortet worden. Während Knöpfelmacher[185]) sich dagegen aussprach, haben sich viele Autoren dafür entschieden (Hofmeier[153]), Schiff[312]), Heimann[129]), Schmitz[318]), Geßner[112]), Heynemann[141]), Ylppö[377]), auch Kretz[191]) und Krehl[190]). Auch über das Verhalten der Resistenz der roten Blutkörperchen ist keine Einigkeit erzielt (vgl. Gerter[111]), Slingenberg[328]), Maliwa[218]) u. a.). Daß beim Icterus neonatorum im Gegensatz zum hämolytischen Ikterus Gallensäuren im Urin bzw. im Perikardialexsudat gefunden sind (Halberstam[120]), Birch-Hirschfeld[39]) würde abgesehen von einigen Unstimmigkeiten (z. B. Gallensäuren auch im Harn nicht ikterischer Erwachsener u. a.) wohl auch durch Resorption vom Darm über den Ductus venosus Arrantii zu erklären sein.

Wenn wir uns jetzt zu der Frage der Pathogenese des Ikterus wenden, so glaube ich, daß wir auch die Gelbsucht der Neugeborenen ähnlich wie den hämolytischen Ikterus durch eine Hyperbilirubinbildung innerhalb der Reticuloendothelien der Milz und Leber infolge erhöhten Unterganges von roten Blutkörperchen während und kurz nach der Geburt, erklären können, der die ausscheidende Funktion der Leberzellen nicht nachkommen kann. Möglicherweise kommt auch noch eine direkte Schädigung der Leberzellen in Frage, wofür die positive Lävuloseprobe sprechen könnte (Heynemann[141]). Was die Milz anbetrifft, so konnte von mir in wenigen Fällen eine wenn auch wenig ausgesprochene intracelluläre Erythrorhexis gefunden werden[203]). In der Leber wies Silbermann[325]) durch Punktion zahlreiche blutkörperchenhaltige Zellen (wahrscheinlich abgestoßene Sternzellen) nach, die mit der Stärke des Ikterus zunahmen, um nach Abklingen desselben zu verschwinden. Gallenthromben und Einrisse der Gallencapillaren, die wohl erweitert und ausgebuchtet sein können, fehlen (Eppinger[80]), Abramow[2, 3]), Knöpfelmacher[184]). Daß bei allen Neugeborenen, auch wenn sie nicht ikterisch sind, erhöhte Bilirubinmengen im Blut kreisen, wie Biffi[33]), Bang[11]), Ylppö[376]) und Ada Hirsch[146]) zeigen konnten, dürfte auch zugunsten unserer Anschauung angeführt werden. Ebenso auch, daß besonders hohe Blutbilirubinmengen und daher regelmäßiges Auftreten von Ikterus bei Früh-

geburten zu finden ist, da hier die Wirkungen der Geburt auf den allgemeinen Zell- und Blutzerfall eben besonders schwerwiegende sind. Zum Ikterus kommt es beim ausgetragenen Kind nur, wenn die Hyperbilirubinämie eine bestimmte Höhe erreicht und genügend lange gedauert hat. Nach Hirsch liegt übrigens dieser Schwellenwert bei 10 Bilirubineinheiten, also $2^1/_2$mal so hoch als der Schwellenwert bei Stauungsikterus, was wiederum für das komplexe funktionelle Bilirubin analog der geringeren Adsorption an das Eiweißpräzipitat charakteristisch zu sein scheint. Beim hämolytischen Ikterus ist diese Frage noch nicht genügend beachtet worden, scheint sich aber ähnlich zu verhalten (Botzian[45]). Die höchsten von Ada Hirsch bei Neugeborenen gefundenen Bilirubinwerte betrugen 20 Einheiten.

Wir haben schon an anderer Stelle erwähnt, daß auch Beneke[24]) auf eine chemische Differenz des Bilirubins beim Icterus neonatorum hingewiesen hatte. Zugleich stellte er eine Theorie über die Entstehung dieser Gelbsucht auf, die ebenso wie unsere Anschauung auch auf eine erhöhte fermentative, zur Bilirubinbildung führende Tätigkeit der Sternzellen zurückgreift.

Eine andere Pathogenese dürfte der Ikterus gravis neonatorum haben. Bei diesen schwersten, tödlich endenden Gelbsuchtsfällen haben wir mit großer Wahrscheinlichkeit einen Stauungsikterus vor uns. Möglicherweise muß man 2 Formen unterscheiden: eine habituelle, familiäre Form, bei der die tödliche Gelbsucht regelmäßig bei jedem Kind wiederkehrt und die vielleicht nur einen erheblich gesteigerten Icterus neonatorum darstellt (Hart[126]), Ylppö[378]). Ferner Fälle, bei denen Sepsis eine ausschlaggebende Rolle spielt (Pfältzer[272]): Bact. coli). Von den Gelbsuchtsfällen mit kongenitalem Verschluß der Gallengänge soll hier abgesehen werden (vgl. Neukirch[248]). Von einigen Autoren wird für jeden Fall von Icterus gravis eine Sepsis als Ursache angesehen (Knöpfelmacher[187]), was aber Ylppö[378]) auf Grund seiner bakteriologischen Untersuchungen ablehnt. Pfannenstiel[273]) und Knöpfelmacher heben besonders das gleichzeitige Auftreten von Darmkatarrhen hervor, die vielleicht mit dem schweren Ikterus zusammenhängen könnten. Jedenfalls tritt im Urin im Gegensatz zum gewöhnlichen Icterus neonatorum Gallenfarbstoff auf; die Stühle sind dabei nicht entfärbt. Hart[125]) konnte in den Gallencapillaren Gallenthromben, aber keine Einrisse nachweisen. Qualitative Blutuntersuchungen liegen bisher noch nicht vor. Jedenfalls bedarf die Frage des Icterus neonatorum gravis noch einer weiteren Durchforschung.

VI. Die Bedeutung der Fermente für physiologische und pathologische Vorgänge im Tierkörper.

Von

Hans Guggenheimer-Berlin.

Inhalt.

Literatur.

Zusammenfassende Darstellung.

Oppenheimer, C., Die Fermente und ihre Wirkungen. 2. 4. Aufl. Leipzig 1913.
v. Fürth, Probleme der physiol. und pathol. Chemie. 2. Leipzig 1913.
Abderhalden, Lehrb. d. physiol. Chemie. Berlin u. Wien.
Wohlgemuth, Grundriß der Fermentmethoden. Berlin 1913.

Verdauungsfermente.

Pawlow, Die Arbeit der Verdauungsdrüsen. Wiesbaden 1898.
Cohnheim, Die Physiologie der Verdauung. Nagels Handb. d. Physiol. 2. Braunschweig 1907.
Babkin, Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen. Berlin 1914.

Anmerk. Die Abhandlung ist eine Umarbeitung und Ergänzung einer im Juli 1914 mit dem Alvarengapreis der Berliner Hufelandgesellschaft für praktische Medizin ausgezeichneten Arbeit.

Intracelluläre Fermente.

Oppenheimer, C., Stoffwechselfermente. Sammlung Vieweg. 22. 1915.
Jacoby, Ergebn. d. Physiol. **1.** 1902.
Vernon, Ebenda. **9.** 1910.

Wesen der Fermentwirkung.

Euler, H., Chemie der Enzyme. Wiesbaden 1910.
Bayliss, Das Wesen der Enzymwirkung. Dresden 1910.
Fischer, E., Zeitschr. f. physiol. Chem. **26.**
— und E. Abderhalden, Ebenda. **51.**
Herzfeld, E., Biochem. Zeitschr. **64** u. **68.**
Biedermann, Zeitschr. f. Fermentforschung. **1,** **2** u. **3.**
Sallinger, Ebenda. **2.**
Wohlgemuth, Biochem. Zeitschr. **94.**
Jacoby, M., Ebenda. **74. 76. 79. 80. 81. 83. 86.** 88. **100. 104.**
Willstätter und Stoll, Liebigs Annalen. **146.**

Oxydationsfermente.

Bach, A., Oppenheimers Handb. d. Biochem. Ergänzungsbd. 1913.
— Fortschr. d. Naturwissenseh. **1.** 1910.
Schönbein, Zeitschr. f. Biol. **1** bis **4.**
Bach und Chodat, Biochem. Zentralbl. **1.**
Traube, M., Chem. Bericht. **15. 16.**
Engler, C., und R. O. Herzog, Zeitschr. f. physiol. Chem. **59.**
Batelli und Stern, Ergebn. d. Physiol. **12.** 1912.
Bertrand, Ann. Pasteur. **21.**
Winkler, Kurt, Wäntig und Gierisch, Zeitschr. f. Fermentforsch. **1.**
Palladin, Fortschritte d. Naturwissensch. **1.** 1910.
Spitzer, Arch. f. ges. Physiol. **67.**
Silbergleit und Mosse, Festschr. f. Senator. 1904.
Mosse und Tautz, Zeitschr. f. klin. Med. **43.**
v. Czyhlarz und v. Fürth, Hofmeisters Beitr. **10.**
Vernon, Journ. of physiol. **42. 43. 44.**
Raubitscheck, Wiener klin. Wochenschr. **149.** 1912.
v. Fürth und Schneider, Hofmeisters Beitr. **1.**
Bach, A., Biochem. Zeitschr. **16.**
Wakemann und Dakin, Journ. of Biol. Chem. **6.**
Schmiedeberg, Arch. f. exper. Path. **14.**
Jaquet, Ebenda. **29.**
Salkowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7.**
Jacoby, Virchows Arch. **157;** Zeitschr. f. physiol. Chem. **30.**
Ewald, W., Pflügers Arch. **116.**
Portier, These de Paris. 1893; Soc. Biol. **50.**
Sieber, Biochem. Zeitschr. **32.**
Bloch, Br., Arch. f. Derm. 1917.
Lutz, Ebenda. 1917.
Bloch und Löffler, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **121.**
Guggenheim, M., Zeitschr. f. physiol. Chem. 1914.

Anoxybiontische Vorgänge.

Lesser, Ergebn. d. Physiol. **8;** Zeitschr. f. Biol. **52;** Med. Klin. 1912. Nr. 11.
Zuntz, N., Oppeuheimers Handb. d. Biochem. **4.**
Slosse, Arch. internat. d. Physiol. **9.**
Stoklasa, Zentralbl. f. Physiol. **18.**
Neuberg, Biochem. Zeitschr. **49.**
Euler, Ebenda. **36.**
v. Meyerhof, Med. Klin. 1918. Nr. 18.

Harden und Joung, Biochem. Zeitschr. **40.**
Neuberg, Zuckerumsatz in der Zelle. Jena 1913.
— Chemiker-Zeitung. 1920. Nr. 2 u. 3.
Rona und Neukirch, Pflügers Arch. **146.**
Tschernorutzky, Biochem. Zeitschr. **43.**
Meyer, P., Ebenda. **40.**
Palladin, Ebenda. **18.**
Wieland, Bericht d. Deutschen chem. Ges. **45** u. **46.**

Synthetische Prozesse.

Bayliss, Das Wesen der Enzymwirkung. Dresden 1910.
Abelons und Ribaud, Soc. Biol. **52.**
Leathes, Problems in Animal Metabolism. London 1906.
Kastle und Loevenhart, Amerik. Chem. Journ. **24.**
Henriot, Soc. Biol. **53. 132.**
Pottevin, Ebenda. **136. 138.**
Hamsick, Zeitschr. f. physiol. Chem. **59.**
Armstrong, Proc. Roy. Soc. ser. B. **76. 80.**
Rosenthaler, Biochem. Zeitschr. **14. 16.**
Euler, Ergebn. d. Physiol. **6.**
Beitzke und Neuberg, Virchows Arch. **183.**
Danilewski, Zentralbl. f. med. Wissensch. 1880.
Taylor, Journ. of Biol. Chem. **3.**
Abderhalden und Rona, Zeitschr. f. physiol. Chem. **49.**
Abderhalden, Zeitschr. f. Fermentforschung. **1.**
Iwanoff, Biochem. Zeitschr. **63.**

Eiweißstoffwechsel.

Pepsin. Kühne und Ewald, Zeitschr. f. Biol. **26.**
Fischer, E., und Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **40.**
Oppenheimer und Aron in Hofmeisters Beitr. **4.**
London, Oppenheimers Handb. d. Biochem. **3.**
Ewald, A. C., Klin. d. Verdauungskrankh. Berlin 1890.
Tobler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **45.**
Cohnheim und Baumstark, Ebenda. **65.**
Fischer, E., und E. Abderhalden, Ebenda. **46.**
Labferment. Pawlow und Paratschuk, Ebenda. 42.
Lindemann, W., Virchows Arch. **149.**
Zuntz, N., Arch. f. Physiol. 1900.
Trypsin. Starling und Bayliss, Ergebn. d. Physiol. **5.** 1906.
Kühne, Virchows Arch. **39.**
Pollak, Hofmeisters Beitr. **6.**
Gläßner und Heuber, Biochem. Zeitschr. **65.**
Zuntz, E., Arch. internat. de Physiol. **9.**
Schäffer und Terroine, Journ. de Physiol. Path. génér. **12.**
Michaelis, L., und Davidson, Biochem. Zeitschr. **36.**
Henriques und Gjäldback, Zeitschr. f. physiol. Chem. **83.**
Bostock, G., Ebenda. **85.**
Fischer, E., und E. Abderhalden, Ebenda. **40.**
Erepsin. Cohnheim, Ebenda. **33.**
Arginase. Kossel und Dakin, Ebenda. **41.**
Kutscher und Seemann, Ebenda. **34.**
Rosenberg, Pflügers Arch. **70.**
Eiweißsynthese. Rona. Oppenheimers Handb. d. Biochem. **4.**
Friedemann und Isaac, Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. **4.**
Hofmeister, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **19. 20.** 22.
Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35.**

van Slyke und Meyer, Journ. of biolog. Chem. **16**.
Abel, Internat. Kongr. f. Physiol. Groningen 1913.
Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **88**.
Rona, Biochem. Zeitschr. **46**.
Buglia, Zeitschr. f. Biol. **58**.

Intracelluläre Proteasen. Salkowski, Über Autolyse. Deutsche Klinik am Ausgang d. 20. Jahrhunderts. **11**.
Jacoby, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**.
— Oppenheimers Handb. d. Biochem. **2**.
Baer und Löb: Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **53**. **56**.
Hedin und Rowland, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**.
Jacoby, Hofmeisters Beitr. **3**.
Abderhalden, Fodor und Schiff, Zeitschr. f. physiol. Chem. **87**.
Hildebrand, Hofmeisters Beitr. **5**.
Schlesinger, E., Ebenda. **4**.
Neuberg und Richter, Deutsche med. Wochenschr. 1904. Nr. 14.
Petry, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**.
Neuberg, Blumenthal und Wolff, Med. Klin. 1905, 1909.
Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **43**.
Saxl, Hofmeisters Beitr. **10**.
Laqueur, Med. Klin. 1910. Nr. 38.
Müller, Fr., Verhandl. d. Naturf.-Gesellsch. i. Basel. **13**.
Simon, O., Arch. f. klin. Med. **70**.
Guggenheimer, Ebenda. **112**.
Jobling, Petersen und Eggstein, Journ. of exper. Med. **22**.
Pfeiffer, H., Münchner med. Wochenschr. 1914. S. 1329.

Histozym. Schmiedeberg, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **14**.
Jacoby, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**.

Kreatase. Gottlieb und Stangassinger, Ebenda. **52**. **55**.
Vernon, Intercelluläre Enzyme. Ergebn. d. Physiol. **9**.

Proteolytische Serumfermente.

Abderhalden, Abwehrfermente d. tierischen Organismus. Berlin 1914. 4. Aufl.
Michaelis, L. und Lagermark, Deutsche med. Wochenschr. 1914. Nr. 7 u. 9.
Flatow, Münchner med. Wochenschr. 1914. Nr. 9.
Oppler, Biochem. Zeitschr. **75**.
Lindstedt, Deutsche med. Wochenschr. 1918. S. 744.
Pregel und de Crinis, Zeitschr. f. Fermentforsch. **2**.
de Crinis und Mahnert, Ebenda. **2**.
Hirsch, Paul, Fermentstudien. Jena 1917.
— Zeitschr. f. Fermentforsch. **1** u. **2**.
van Slyke, Journ. of biolog. Chem. **28**.
Meyer, Hans, Biochem. Zeitschr. **114**. Nr. 3 u. 4.
Guggenheimer, Deutsche med. Wochenschr. 1914. Nr. 2.
Jacoby, Jahreskurse f. ärztl. Fortbildung. 1914. Heft 3.
Abderhalden, Fodor und Schiff, Zeitschr. f. physiol. Chem. **87**.
Frank, Rosenthal und Bieberstein, Münchner med. Wochenschr. 1913. Nr. 29.
Abderhalden, Deutsche med. Wochenschr. 1913. Nr. 6.
Plaut, Münchener med. Wochenschr. 1914. Nr. 5.
Friedemann und Schönfeld, Berliner klin. Wochenschr. 1914. Nr. 8.
Bronfenbrenner, Journ. of exper. Med. **21**.

Fibringerinnung.

Stromberg, Biochem. Zeitschr. **87**.
Klinger und Herzfeld, Ebenda. **71**. **75**. **82**.

Klinger, Zeitschr. f. klin. Med. **85**; Deutsches Arch. f. klin. Med. **130**.
Sahli, Deutsches Arch. f. klin. Med. **99**.
Morawitz und Lossen, Ebenda. **94**.
Fonio, Mitteil. a. d. Grenzgebieten d. inn. Med. u. Chir. **28**.
Raabe und Salomon, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **132**.
Frank, E., Berliner klin. Wochenschr. 1915. Nr. 18/19; 1917. S. 573.
Kaznelson, Zeitschr. f. klin. Med. **83**.
Stephan, R., Münchner med. Wochenschr. 1920. Nr. 11.
Nonnenbruch, Ebenda. 1920. Nr. 37.

Nucleinstoffwechsel.

Schittenhelm, Oppenheimers Handb. d. Biochem. **4**.
Kossel, Deutsche med. Wochenschr. 1891. S. 146.
Umber, Zeitschr. f. klin. Med. **43**.
Sachs, Fr., Zeitschr. f. physiol. Chem. **46**.
Kossel und Gummlich, Ebenda. **18**.
Schmidt, A., Klinik der Darmkrankheiten. Wiesbaden 1913.
Tannhauser und Bommes, Verhandl. d. 30. Deutsch. Kongr. f. inn. Med. 1914.
Burian und Schur, Pflügers Arch. **80**.
Müller, Fr., 20. Kongr. f. inn. Med. 1902.
Simon, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **70**.
Long und Wells, Ebenda. **115**.
Schittenhelm, Zeitschr. f. physiol. Chem. **77**.
Horbaczewski, Monatshefte f. Chem. **10** u. **12**.
Spitzer, Pflügers Arch. **76**.
Wiener, H., Arch. f. exper. Path. u. Therap. **42**.
— Jahreshefte f. ärzl. Fortbild. 1918. Heft 3.
Jones, Zeitschr. f. physiol. Chem. **42**.
Schittenhelm, Ebenda. **42**. **43**. **45**.
Bendix und Schittenhelm, Ebenda. **42**.
Wiechowski und Wiener, Hofmeisters Beitr. **9**.
Wiechowski, Arch. f. exper. Path. **60**.
Abderhalden, London und Schittenhelm, Zeitschr. f. physiol. Chem. **61**.
Schittenhelm und Seisser, Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. **7**.
Wiechowski, Biochem. Zeitschr. **19**. **25**.
Lewinthal, Zeitschr. f. physiol. Chem. **77**.
Sivén, Pflügers Arch. **145**.
Dohrn, Zeitschr. f. physol. Chem. **86**.
Brugsch und Schittenhelm, Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. **4** u. **5**.
Lichtwitz, Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 21.
— Klinische Chemie. Berlin 1918.
Neubauer, Verhandl. d. 27. Deutsch. Kongr. f. inn. Med. 1911.
Umber, Lehrbuch der Ernährung und der Stoffwechselkrankheiten. 1909.
v. Knaffl-Lentz und Wiechowski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **77**.
Gudzent, Med. Klin. 1910. Nr. 42; Strahlentherapie. **4**.

Kohlehydratstoffwechsel.

Diastase und *Maltase*. Shermann u. Schlesinger, Journ. Amer. Chem. Soc. **33**. **34**.
Wolgemuth, Biochem. Zeitschr. **9**.
Terroine und Weill, Journ. de Physiol. Path. **14**.
Röhmann, Pflügers Arch. **41**.
Zellulasen. Biedermann und Moritz, Ebenda. **43**.
Ellenberger, Skandin. Arch. f. Physiol. **18**.
Biedermann, Handb. d. vergl. Physiol. **2**.
Pringsheim, Zeitschr. f. physiol. Chem. **78**.

Invertase. Bernard, Cl., Leçons sur le Diabète. Paris 1887.
Röhmann, Pflügers Arch. **41.**
Weinland, Zeitschr. f. Biol. **47.**
Abderhalden und Kapfberger, Zeitschr. f. physiol. Chem. **69.**
Kumagai, Biochem. Zeitschr. **57.**

Laktase. Plimmer, Journ. of Physiol. **35.**
Weinland, Zeitschr. f. Biol. **38. 47.**
Stoklasa, Arch. f. Hygiene. **50.**

Muskeldiastase. Kisch, Hofmeisters Beitr. **8.**

Urindiastase. Wynhausen, Berliner klin. Wochenschr. 1910. S. 2107.
Wohlgemuth. Zeitschr. f. Urologie. **5.**

Leberdiastase und *Diabetes.* Zegla, Biochem. Zeitschr. **16.**
Lépine, Soc. Biol. **113.**
Schirokauer und Wilenko, Zeitschr. f. klin. Med. **70.**
Macleod und Pearce, Amer. Journ. of Physiol. **28** u. **32.**
Starkenstein, Biochem. Zeitschr. **24.**
Hofmeister, Der Kohlenhydratstoffwechsel d. Leber. Nothnagel-Vortr. 1913.
Ehrmann und Wohlgemuth, Biochem. Zeitschr. **21.**
Wohlgemuth, Berliner klin. Wochenschr. 1914. Nr. 9.

Glykolyse. Spitzer, Pflügers Arch. **91.**
Jacoby, Virchows Arch. **157.**
Michaelis und Rona, Biochem. Zeitschr. **23.**
Rona und Döblin, Ebenda. **32.**
Edelmann, Ebenda. **40.**
Rona und Arnheim, Ebenda. **48.**
— und Wilenko, Ebenda. **59.**
Slosse, Arch. internat. d. Physiol. **11.**
de Meyer, Zentralbl. f. Physiol. **23.**
Vandeput, Arch. internat. d. Physiol. **9.**
Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39. 42. 43. 47.**
Hirsch, Rahel, Hofmeisters Beitr. **4.**
Hall, Amer. Journ. of Physiol. **18.**
Claus und Embden, Hofmeisters Beitr. **6.**
Knowlton und Starling, Zentralbl. f. Physiol. **26.**
Patterson und Starling, Journal of Physiol. **47.**
Landsberg, M., Arch. f. klin. Med. **115.**
Macleod und Pearce, Zentralbl. f. Physiol. **26.**
Lesser, E. I., Münchner med. Wochenschr. 1913. S. 341; Biochem. Zeitschr. **55**; Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **16**; Biochem. Zeitschr. **103.**
Johannsen, Skandin. Arch. f. Physiol. **21.**
Pollack, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **61.**
Falta, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **127.**
v. Noorden, Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung. 7. Aufl. Berlin 1917.

Fettstoffwechsel.

Magenlipase. Volhard, Zeitschr. f. klin. Med. **42.**
Boldyreff, Pflügers Arch. **111.**
Volhard und Zinnser, Hofmeisters Beitr. **7.**
Heinsheimer, Deutsche med. Wochenschr. **32.** S. 1194.
Davidsohn, Biochem. Zeitschr. **34.**
Laqueur, Hofmeisters Beitr. **8.**

Pankreaslipase. Claude Bernard, Leç. de Physiol. expér. II. 1856.
Rosenberg, Pflügers Arch. **70.**
Groß, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **108.**
Lombroso, Biochem. Zentralbl. **3.**
Brugsch, Zeitschr. f. klin. Med. **58.**

Lecithase. Bokay, Zeitschr. f. physiol. Chem. **1.**
Grosser und Husler, Biochem. Zeitschr. **39.**
Gallenaktivierung. Ehrmann und Kruspe, Zeitschr. f. klin. Med. **78.**
Babkin, Biochem. Zentralbl. **8.**
v. Fürth und Schütz, Hofmeisters Beitr. **9.**
Magnus, R., Zeitschr. f. physiol. Chem. **48.**
Rosenheim, Journ. of physiol. **40.**
Donath, Hedwig, Hofmeisters Beitr. **10.**
v. Heß, Journ. of Biol. Chem. **10.**
Starling, Oppenheimers Handb. d. Biochem. **3.**
Wieland, H., und Sorge, Zeitschr. f. physiol. Chem. **97.**
Fettsynthese. Munk, J., Ergebn. d. Physiol. **1.**
Ewald, C. A., Arch. f. Physiol. 1883.
Frank, O., und Richter, Zeitschr. f. Biol. 1906.
Kastle und Loevenhart, Amer. Chem. Journ. **24. 27. 31.**
Pottevin, Compt. rend. **136. 138.**
Joannovics und E. Pick, Wiener med. Wochenschr. 1910. S. 573.
Blutlipase. Hanriot, Soc. Biol. **48.**
Connstein, Ergebn. d. Physiol. **3.**
Mansfeld, Pflügers Arch. **129.**
Rona und Michaelis, Biochem. Zeitschr. **31.**
Abderhalden und Rona, Zeitschr. f. physiol. Chem. **75.**
— und Lampé, Ebenda. **78.**
Bauer, J., Wiener klin. Wochenschr. 1912. S. 376.
Bergel, Münchner med. Wochenschr. 1909. S. 64; 1912. S. 634; Berliner klin. Wochenschr. 1919. S. 916.
Much, Path. Biol. Leipzig 1920. III. Aufl.
Caro, L., Zeitschr. f. klin. Med. **89.**
Kafka, Mitteil. d. Hamburger Staatskrankenanst. 1912.
Gewebslipasen. Abderhalden und Brahm, Zeitschr. f. physiol. Chem. **65.**
Kraus, Fr., Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **22.**
Umber u. Brugsch, Ebenda. **55.**
Rona, Biochem. Zeitschr. **32.**
Kondo, Ebenda. **26.**
Cytronberg, Ebenda. **45.**
Oxybutyrase. Wakemann und Dakin, Journ. of Biol. Chem. **6.**
Friedmann, E., nnd Maase, Biochem. Zeitschr. **37.**

Regulationsmechanismen.

Sörensen, Ergebn. d. Physiol. **12.**
Michaelis, L., Die Wasserstoffionenkonzentration. Berlin 1914.
Weinland, Zeitschr. f. Biol. **44.**
Katzenstein, Arch. f. klin. Chir. **100.**
— Berliner klin. Wochenschr. 1908. S. 1749.
Morgenroth, Zentralbl. f. Bakteriol. **26** u. 27.
Moro, Ebenda. **37.**
Lieblein, Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **25.**
Brieger u. Trebing, Berliner klin. Wochenschr. 1908. Heft 22, 29, 51.
Rosenthal, Zeitschr. f. klin. Med. **72.**
Hofmeister, Der chemische Organismus der Zelle. Braunschweig 1901.
Jacoby, Die deutsche Klinik am Ausgang des 20. Jahrhunderts. **12.**
Rona und Wilenko, Biochem. Zeitschr. **59.**
Klemperer, G. und Jacoby, Therap. d. Gegenw. 1914. Heft 3.

Einleitung.

La vie — l'ensemble des fonctions
qui résistent à la mort.
(**Bichat.**)

Der tierische Organismus ist zur Aufrechterhaltung seiner Lebensvorgänge auf die Zufuhr von Nährmaterial angewiesen. Wenn wir von der Unentbehrlichkeit des Wassers und gewisser Salze absehen, bestehen die lebenswichtigen Nahrungsstoffe in erster Linie aus kompliziert zusammengesetzten Substanzen. Zu diesen gehören die vier größeren Gruppen der organischen Stoffe: die Eiweißstoffe, die Nukleinsubstanzen, die Kohlehydrate und die Fette. Im Verdauungskanal erfahren die Nahrungsmittel eine weitgehende Umwandlung. Aufgabe der Verdauungssäfte ist es, die Nährstoffe in eine lösliche, der Resorption zugängliche Form zu bringen. Die Vorbereitung zur Aufnahme in die Körpersäfte wird bewerkstelligt durch eine weitgehende Spaltung der Eiweißstoffe, Kohlehydrate und Fette bis zu den einfachsten Bausteinen: den Aminosäuren, den Hexosen und den Fettsäuren. Ist doch der Organismus bestrebt, möglichst indifferente Spaltprodukte aufzunehmen, um sie beim Aufbau seines Zellmaterials zu verwerten. So regeneriert sich das seiner Zusammensetzung nach so spezifische Zelleiweiß aus Bausteinen, denen nichts mehr von der Struhtur des Nahrungseiweißes anhaftet. Die im Magen-Darmkanal resorbierten Nährstoffe erfahren verschiedenartige Umsetzungen.

Als Mittelpunkt des Stoffumsatzes ist die lebende Zelle zu betrachten, der Stoffwechsel des Organismus ist im wesentlichen ein Stoffwechsel seiner Zellen. In den Zellen wird ein Teil der aufgenommenen Nährstoffe ganz nach dem jeweiligen Bedürfnis bis zu den letzten Stoffwechselendprodukten abgebaut. Dabei wird in erster Linie unter Mitwirkung des Sauerstoffs die den verschiedenen organischen Stoffen innewohnende potentielle Energie in Freiheit gesetzt. Die so gewonnenen Spannkräfte treten in den Lebensprozessen in Form von Wärme und Arbeit zutage. Ein anderer Teil der Nährstoffe dient zum Ersatz des verbrauchten Zellmaterials. Fortwährend geht lebende Körpersubstanz zugrunde, für deren Ersatz gesorgt werden muß (**Rubners** „Abnützungsquote"). Mit der Zelltätigkeit ist namentlich stets eine Einbuße von stickstoffhaltigem Körpermaterial verbunden. Die ununterbrochene Einschmelzung von Körpereiweiß gibt auch eine Erklärung dafür, daß der Organismus, soll er seinen Körperbestand wahren, auf eine stete Zufuhr von Eiweißsubstanzen („Eiweißminimum") angewiesen ist. Entspricht diese Erneuerung des zersetzten Zelleiweißes einem unabweisbaren Bedürfnis des lebenden Protoplasmas, so muß außerdem im Stadium der Entwicklung und des Wachstums auch der Zuwachs an Körperbestandteilen auf Kosten der Nährstoffe bestritten werden. Soweit die Nahrungsaufnahme beim erwachsenen Organismus den jeweiligen Bedarf des Eiweißstoffwechsels überschreitet, können die Nährstoffe ihrer Umwandlung bis zu den Endprodukten, ihrer Ausscheidung in Form von Wasser, Kohlensäure

und Harnstoff, entgehen, indem sie in Form von Depot- oder Reservestoffen eine zeitweise Aufspeicherung erfahren. So stellt namentlich das Glykogen und das Depotfett ein dem Organismus jederzeit disponibles äußerst wertvolles Reservematerial dar, das im Fall des Bedarfes bei ungenügender Nahrungszufuhr zuerst angegriffen wird. Im hungernden Organismus findet zunächst ein Aufbrauch dieser Reservestoffe statt. Lange Zeit schützt die Mobilisierung und Verbrennung der Fettbestände den Körper vor der Einschmelzung des lebenswichtigen Organeiweißes. Müssen erst einmal die Zellbestandteile selbst zum Ersatz des auch bei Einschränkung jeder Tätigkeit durch Abkühlung unvermeidlichen Wärmeverlustes eingeschmolzen werden, dann ist bei aufgehobener Nahrungszufuhr ein baldiges Erlöschen der Zellfunktion unvermeidlich.

Diese kurze Skizzierung der wichtigsten dem tierischen Stoffwechsel obliegenden Aufgaben war notwendig, wollen wir uns veranschaulichen, mit welchen Mitteln der lebende Organismus seinen Stoffumsatz bewerkstelligt. Wir danken es in erster Linie der in den letzten Dezennien geleisteten Arbeit auf dem Gebiet der Fermentforschung, wenn uns heute ein so viel tieferer Einblick in all diese Stoffwechselvorgänge vergönnt ist. Noch weisen unsere Kenntnisse über die Bedeutung der Fermente im Körperhaushalt große Lücken auf, noch bestehen die vielen ungelösten Rätsel der Tätigkeit des lebenden Protoplasmas. Es wäre ein Spiel mit Worten, wollten wir all die in der Zelle sich abspielenden fundamentalen Lebensprozesse unter dem Sammelbegriff der Fermenttätigkeit zusammenfassen und glauben, mit solchen Verallgemeinerungen einen Schritt vorwärts gekommen zu sein. Müssen wir doch die Fermentbildung selbst wieder auf die Lebenstätigkeit des Protoplasmas zurückführen. Dagegen fördert jeder Fortschritt auf dem Gebiet der Fermentforschung die genauere, wissenschaftlicher Methodik zugängliche Analyse der chemischen Leistungen der Zelle. Schon heute können wir — es sei nur auf die einigermaßen klargestellten Verhältnisse des Nukleinstoffwechsels verwiesen — die einzelnen Phasen der Umsetzung einiger lebenswichtiger Körperstoffe bis in die kleinsten Details verfolgen und dürfen hoffen, auch auf anderen Gebieten mit verbesserter Methodik die chemischen Lebensprozesse im einzelnen noch weiter aufzuklären.

Der lebende Organismus verfügt in seinen Verdauungssäften und im Zellstoffwechsel über Maßnahmen, um im Reagenzglas nur schwer unter Anwendung hoher Temperaturen und in Gegenwart starker Mineralsäuren angreifbare Stoffe bei der relativ niedrigen Körpertemperatur zu zersetzen. So wird Eiweiß im Verdauungskanal in Aminosäuren gespalten, Zucker im Zellstoffwechsel bis zu Kohlensäure und Wasser abgebaut. Diese einzigartigen chemischen Leistungen bestreitet der Organismus mit Hilfe seiner Fermente.

Der Fermentbegriff war lange Zeit ein sehr schwankender, bis erst durch die Isolierung der Zellfermente eine einheitliche Auffassung angebahnt wurde. Die Abtrennung der Fermentwirkung von der Tätigkeit der lebenden Zelle ist zuerst dem experimentellen Scharfsinn E. Buchners gelungen. Zwar erkannte man bereits vorher die

Analogie der chemischen Umsetzungen im Innern der Zelle mit den Vorgängen, die durch die in den Verdauungssekreten gelösten Enzyme bewirkt werden. Doch behauptete lange Zeit die durch die Autorität eines Pasteur vertretene Anschauung das Feld, wonach „geformte“ oder „organisierte“ Fermente als in innigem Konnex mit der Zelltätigkeit stehend streng unterschieden werden müßten von den „ungeformten“ Fermenten, wie etwa Pepsin und Trypsin. Letztere wurden von Kühne zum Unterschied auch „Enzyme“ benannt. Erst der durch E. Buchner angebahnte bedeutungsvolle Fortschritt, die Möglichkeit einer Isolierung der Fermentwirkung von der sie einschließenden Zelltätigkeit, ließ diese Scheidewände in sich zusammenfallen. Buchner lehrte uns die Zellwände der Hefe durch energische Manipulationen, wie Zerreiben mit Quarzsand, Kieselgur und nachträgliche Verwendung eines Drucks von 300 Atmosphären in der hydraulischen Presse, zu sprengen und auf diese Weise die Gärungsenzyme in Freiheit zu setzen. Mit derartigen Preßsäften, die das wirksamste Ferment, die „Zymase“, enthielten, ließ sich die Vergärung des Zuckers zu Alkohol und Kohlensäure ebenso demonstrieren wie mit lebender Hefe. Der große methodische Fortschritt in Buchners Vorgehen bestand im wesentlichen darin, die Abtötung der Zelle rasch und auf eine Weise zu bewirken, die die spezifische Fermentwirkung selbst nicht schädigte. Auch in solchen Preßsäften ist das glykolytische Ferment häufig noch sehr labil, da gleichzeitige Anwesenheit eiweißspaltender Fermente (Endotryptase der Hefe) seine Wirksamkeit aufheben kann. Dies wird vermieden durch schnelle Abtötung der Zelle mittels Azeton, wodurch man die sogenannte Dauerhefe erhält.

Auch der von Salkowski zuerst als Autodigestion oder Selbstverdauung des tierischen Gewebes beschriebene Vorgang, für den Jacoby die nunmehr allgemein eingebürgerte Bezeichnung „Autolyse“ geprägt hat, beruht auf einem erst mit dem Absterben der Zelle nachweisbaren fermentativen Prozeß. Es findet nämlich durch die Tätigkeit intrazellulärer Fermente ein weitgehender Gewebsabbau statt, wenn unter aseptischen oder antiseptischen Bedingungen bei Körpertemperatur aufbewahrte Organstücke sich selbst überlassen werden. Dieser Vorgang wird von Jacoby mit einem Ausspruch Goethes treffend veranschaulicht: „Nach dem Tode arbeiten sich die Kräfte, die vergebens nach ihren alten Bedingungen zu wirken suchen, ab an der Zerstörung der Teile, die sie sonst belebten.“ Das prinzipiell Wichtige an derartigen methodischen Neuerungen war die uns damit gegebene Möglichkeit, chemische Zellprozesse, losgelöst von der Vitalität der Zelle, studieren zu können. Man wird zwar nicht verkennen dürfen, daß bei solchem Vorgehen, wie es die Abtötung der Zelle darstellt, Bedingungen für den Ablauf von Fermentprozessen geschaffen sind, die wesentlich differieren von den im lebenden Zellstaat gegebenen. Fehlt doch dann jedes regulatorische, ein zweckmäßiges Ineinandergreifen einzelner Fermentwirkungen vermittelnde Prinzip, wenn die sonst vom lebenden Protoplasma bewirkte Koordination der einzelnen chemischen Prozesse durch die Zell-

zerstörung aufgehoben wird. Wir werden also Beobachtungen über Zahl und Natur der dabei entstehenden Abbaustufen nicht ohne weiteres auf die Verhältnisse des lebenden Organismus übertragen dürfen. Indes gestattet gerade die dabei auftretende Anhäufung von Abbauprodukten, die wir in der lebenden Zelle wegen ihrer geringen Menge und ihrer schnellen Weiterverarbeitung unter Umständen gar nicht fassen können, häufig erst Einblicke in prinzipielle Verhältnisse, die auch in vivo eine Rolle spielen.

Wesen der Fermentwirkung.

Dürfen wir also nunmehr die im lebenden Organismus stattfindenden Fermentvorgänge unter einheitlichem Gesichtspunkt betrachten, so müssen wir uns zunächst bemühen, durch eine kurze Definierung und Präzisierung des Fermentbegriffs für das Wesen der Enzymwirkung ein besseres Verständnis zu gewinnen. Die Fermenttätigkeit weist weitgehende Analogien auf mit der Wirkung anorganischer Stoffe, die man als Katalysatoren bezeichnet. Es ist ja bekannt, daß z. B. die winzigsten Mengen von kolloidalem Platin oder Gold befähigt sind, eine millionenfach größere Menge Wasserstoffsuperoxyd zu zerlegen. Auf ähnlicher katalytischer Wirkung beruht auch in praxi die Verwendung von Platinschwamm zu Zündern für Gasflammen. Es handelt sich bei diesen Katalysatoren nach Ostwald um Stoffe, die die Geschwindigkeit einer unter gewöhnlichen Verhältnissen wegen ihres langsamen Verlaufs schwer nachweisbaren Reaktion in hervorragender Weise beeinflussen. So werden Sauerstoff und Wasserstoff in einer Mischung, die man Knallgas nennt, schon bei Zimmertemperatur in Gegenwart einer Spur fein verteilten Platins zu Wasser vereinigt, ein Vorgang, der ohne Zusatz eines derartigen Katalysators nur durch Anwendung hoher Temperaturen zu erreichen ist. Eine weitere für Katalysatoren charakteristische Eigenschaft ist, daß dieselben nicht zu den Endprodukten der Reaktion gehören, sondern unverändert bleiben.

Unter Fermenten verstehen wir nun von lebenden Zellen hervorgebrachte Katalysatoren. Auch die Fermente rufen in gleichem Sinne immense Wirkungen hervor, wenn z. B. nach Hammerstein Labferment ein 400 000 faches Gewicht von Milchcasein zur Gerinnung bringt, Invertase ihr 200 000 faches Gewicht an Rohrzucker in Traubenzucker und Fruchtzucker zerlegt oder wie man auch sagt hydrolysiert, da dieser Prozeß unter Wasseraufnahme von statten geht. Gerade an diesem Beispiel können wir uns das Wesen der Fermentwirkung noch deutlicher klarmachen, wenn wir uns erinnern, daß auch allein in Gegenwart von Wasser, allerdings erst bei 100°, Rohrzucker in seine Komponenten mit geringer, aber meßbarer Geschwindigkeit zerlegt wird. Die Wirkung des Ferments besteht eben nicht darin, daß eine neue Reaktion ausgelöst wird. Es wird vielmehr nur der Ablauf einer unter normalen Verhältnissen nur äußerst langsam verlaufenden Reaktion gleichsam durch Aufheben innerer Widerstände ganz gewaltig beschleunigt, ähnlich wie bei einem gewissen Neigungs-

winkel ein auf einer schiefen Glasplatte nur langsam herabgleitendes Gewichtstück durch Ölen des Bodens des Gewichtes sich mit merklich größerer Geschwindigkeit fortbewegt. In diesem Sinne vergleicht Bredig die Katalysatoren mit dem Schmiermittel einer Energie umformenden Maschinerie. Es fehlt neuerdings allerdings auch nicht an Stimmen, die den Fermentbegriff noch weiter fassen, indem sie den Fermenten die Fähigkeit zuschreiben, an und für sich schon, etwa durch Bildung leicht spaltbarer Verbindungen, Reaktionen auszulösen.

Als wesentliche Eigenschaft der im lebenden Organismus nachweisbaren Fermente müssen wir die Spezifität ihrer Wirkungen ansehen. Während anorganische Stoffe wie Platin die verschiedensten katalytischen Prozesse hervorrufen, sind die Fermente als weitgehend spezifische Katalysatoren aufzufassen. So kennen wir spezifische Kohlenhydrate, Fette und Eiweiß spaltende Fermente, ja unter diesen wieder greifen die einzelnen Fermente, z. B. Pepsin und Trypsin, ganz verschiedene Gruppen ihres Substrats an. Schon geringfügige Änderungen der Konfiguration eines Stoffes genügen oft, um denselben für ein Ferment unangreifbar zu machen. Es hängt diese chemische Affinität des Fermentes zu seinem Substrat, wie uns die grundlegenden Untersuchungen E. Fischers gelehrt haben, mit dem sterischen Aufbau der Substrate zusammen. Jedes Ferment ist nach dem geläufigen Vergleich E. Fischers auf sein Substrat eingestellt wie ein Schlüssel zu seinem Schloß. So werden die das polarisierte Licht nach rechts drehenden Hexosen durch Hefe vergärt, ihre linksdrehenden Antipoden bleiben dagegen unbeeinflußt. E. Fischer und Abderhalden stellten die äußerst interessante Tatsache fest, daß von den verschiedenen Kombinationen der Verbindungen von Aminosäuren, die Polypeptide genannt werden, nur diejenigen vom Pankreassaft gespalten werden, an deren Zusammensetzung die in der Natur vorkommenden optischaktiven Aminosäuren beteiligt sind. Die Voraussetzung einer bestimmten Konfiguration des Substrats für die Fermentwirkung läßt es als wahrscheinlich erscheinen, daß auch viele Fermente selbst eine asymmetrische Struktur aufweisen, andererseits darf man wohl annehmen, daß der bei Lebewesen vorherrschende asymmetrische Bau der verschiedensten organischen Stoffe wieder mit der Fermenttätigkeit enge verknüpft ist.

Es spricht mancherlei dafür, daß die Fermentwirkung mit einer wenn auch nur vorübergehenden Bindung des Enzyms an sein Substrat einhergeht. Es handelt sich dabei um eine Art Adsorptionsverbindung, die gewissermaßen das erste Stadium der Fermenttätigkeit darstellt. Mitunter mag dieser Vorgang auch eintreten, ohne daß es zu weiteren Umsetzungen kommt, wenn Substrat und Ferment nicht fein genug aufeinander abgestimmt sind. Ferner sind Adsorptionsvorgänge auch dafür verantwortlich zu machen, daß in jedem Fermentprozeß ein gewisser Gleichgewichtszustand erreicht wird, bei dem die Reaktion nicht weiter fortschreitet. Dieses Stadium tritt ein, wenn die Reaktionsprodukte sich stark angehäuft haben. Eine Entfernung der-

selben, etwa durch Dialyse, kann einen Fortgang des fermentativen Abbaus herbeiführen. Wahrscheinlich besteht nämlich entsprechend der chemischen Affinität des Ferments zu bestimmten Gruppen des zu spaltenden Substrats eine eben solche zu gewissen Spaltprodukten. Auch durch diese wird das Ferment locker gebunden und so in seiner Wirksamkeit gegenüber dem zu spaltenden Material beschränkt. Wir werden an einer späteren Stelle bei der Besprechung der synthetischen Fermentwirkung noch näher auseinander zu setzen haben, welche weiteren Konsequenzen diese Anschauungen über das Bestehen von Gleichgewichtsreaktionen im Gefolge haben. Derartige mit Gleichgewichtszuständen einhergehenden Prozesse sind nämlich reversibel, eine prinzipielle Annahme, die für alle von Enzymen bewirkte Reaktionen zu postulieren ist. Der gleiche Prozeß, in einem Fall ein Spaltungsprozeß, kann unter gewissen Bedingungen in entgegengesetzter Richtung im Sinne eines synthetischen Prozesses verlaufen.

Wir haben nunmehr bereits verschiedene Eigenschaften der Fermente kennen gelernt, noch in keiner Weise aber ihre chemische Konstitution berührt. Darüber sind wir auch noch recht unzureichend unterrichtet. Man ist einstweilen darauf angewiesen, eine Einteilung der Fermente nach biologischen Gesichtspunkten, nach der in dem einen oder anderen Fall hervorgebrachten Fermentleistung, vorzunehmen. Die Schwierigkeiten der chemischen Analyse der Fermentnatur bestehen vor allem darin, daß die Fermente, sowohl die der Verdauungssäfte wie die der Gewebszellen, in innigstem Konnex mit verschiedensten organischen Stoffen stehen. Nun gelingt es zwar, durch Ausflockung mit Salzen der Schwermetalle, durch Alkohol- oder Acetonfällung, durch Dialyse einen großen Teil von anderen Stoffen zu entfernen und auf diese Weise die Fermentlösung zu reinigen. Es sind aber verschiedene dieser Manipulationen nicht indifferent genug, um nicht schließlich das Enzym selbst zu schädigen. Einstweilen können wir über die chemische Natur der Fermente, die entgegen der Ostwaldschen Anschauung nicht zu bezweifeln ist, nichts Bestimmtes aussagen. Es handelt sich jedenfalls um kolloide Substanzen, womit auch die Adsorptionsfähigkeit zusammenhängt, die gegen höhere Temperaturen meist sehr empfindlich sind. Diese Thermolabilität, die die Mehrzahl der Fermente vor den anorganischen Katalysatoren auszeichnet, beruht wohl darauf, daß bei starker Temperaturerhöhung eine Änderung ihrer organischen kolloidalen Eigenschaften bewirkt wird. Für viele Fermente besteht ein Temperaturoptimum bei etwa 37°.

E. Herzfeld führten Studien über proteolytische Fermente zu der Auffassung, daß Fermente im allgemeinen als Abbauprodukte anzusehen sind, die unter günstigen physikalischen und chemischen Bedingungen den Abbau der entsprechenden höher zusammengesetzten Körper beschleunigen, und zwar bis zu einer Abbaustufe, in der sie sich selbst befinden. So hält er Pepsin in der Hauptsache für ein Gemisch von Peptonen, Trypsin für ein Gemisch von Aminosäuren. Die wirksamen Bestandteile des Trypsins sollen bei der Dialyse in die Außenflüssig-

keit übergehen, ferner sollen Spuren von Peptonen und Aminosäuren Eiweiß bzw. Peptone in gleicher Weise abbauen können wie entsprechende Mengen von Pepsin bzw. Trypsin. Eine Nachprüfung der weitgehenden Schlußfolgerungen Herzfelds steht bisher noch aus.

Ebensowenig geklärt ist einstweilen noch die Zusammensetzung des diastatischen Ferments, über das Biedermann neuerdings ausgedehnte Untersuchungen anstellte. Er fand im Speichel bei noch so langem Kochen einen Rest von diastatischer Kraft und hält es für möglich, daß eine Neubildung des Speichelferments unter Vermittlung seiner Aschenbestandteile eintreten könne. Amylose, versetzt mit Speichelaschelösung, wurde früher oder später bis zu Zucker gespalten. Ferner beschreibt er in reinem Wasser ohne jeden Zusatz eine bei 40° C langsam eintretende Zersetzung von Stärke unter Dextrin- und Zuckerbildung. Demnach müßte aus Stärke selbst Diastase gebildet werden können. Er stellt sich den Mechanismus so vor, daß Amylose eine an sich unwirksame Vorstufe der Diastase enthalte, die kochbeständig ist, gewissermaßen ein Proferment, das sich bei günstiger Temperatur und Zusatz bestimmter als „Koferment" wirkender Salze regenerieren könne. Biedermanns Resultate konnten von Wohlgemuth und Sallinger nicht bestätigt werden, was von ihm auf die individuell verschiedene Reaktion der Speichelasche bezogen wird, deren eventuelle Alkalescenz zum Gelingen des Versuchs neutralisiert werden muß.

Neue Wege, die uns in der Erkenntnis der chemischen Konstitution wirksamer Fermentgruppen weiterführen, zeigte uns M. Jacoby. Durch Sublimat und Nickel inaktivierte Urease läßt sich durch Zufügen von Zyankali, das mit den beiden die Inaktivierung bedingenden Körpern Komplexverbindungen im Sinne Werners eingeht, wieder wirksam machen. Derartige inaktivierte Fermente, die er als Komplexverbindungen auffaßt, bezeichnet Jacoby als „künstliche Zymogene", da sie durch chemische Eingriffe in aktive Fermente umgewandelt werden können. Aus der Urease fördernden Wirkung bestimmter Mengen von Zyankalium zieht Jacoby den Schluß, daß Zyangruppen in diesem Ferment eine Funktion besitzen.

An dem einfachen Beispiel harnstoffspaltender Bakterien der Proteusgruppe versuchte Jacoby einen Einblick zu gewinnen, welche Stoffe einer derartigen Kultur zugesetzt werden müssen, um wirksame Fermentbildner zu züchten. Die Analyse ergab, daß ein Nährboden erforderlich ist, der neben bekannten anorganischen Stoffen ein Kohlenhydrat und von Aminosäuren vor allem Leucin enthalten muß. Ohne Leucinzusatz können wohl die Bakterien beliebig weiter fortgezüchtet werden, die Bildung des harnstoffspaltenden Ferments bleibt aber aus. Ebenso verhielt es sich mit der harnstoffspaltenden Fähigkeit der Kolibazillen, während für die Bildung des Gärungsferments derselben Mikroorganismen gerade diese Aminosäure nicht erforderlich war. Ebensowenig bedürfen die erstgenannten Proteuskulturen Leucin zu ihrer Katalaseproduktion. Die Feststellung, daß demnach Ureasen ver-

schiedener Herkunft zu ihrer Bildung die Anwesenheit von Leucin notwendig haben, darf wohl in dem Sinne gedeutet werden, daß eine Beziehung zwischen dem Leucin und der Konstitution der Ureasen besteht. Andererseits ergibt sich als ebenso wichtige Tatsache, daß den einzelnen Fermenten ein und derselben Zelle offenbar verschiedene Bildungsstoffe zugeführt werden müssen. Wir erkennen so auch wieder die engen Beziehungen zwischen Ferment und Eiweiß, von dem jeweils nur ganz bestimmte Bausteine die Bildung spezifischer Fermente ermöglichen. Jacoby erwartet, daß eine derartige Versuchsanordnung uns noch weiterhin Aufklärungen über den Bau der Fermente vermitteln und vielleicht auch einmal ermöglichen wird, ihren synthetischen Aufbau mit den Methoden der Chemie in die Hand zu nehmen.

Vergleichende Untersuchungen des Katalasegehalts von normalen Proteusstämmen und Weil-Felix (X)-Stämmen hatten das Ergebnis, daß die letzteren ein erheblich geringeres Vermögen, Wasserstoffsuperoxyd zu zersetzen, erkennen ließen.

Erwähnt seien auch noch die erfolgreichen Bemühungen von Willstätter und Stoll, mit chemischen Methoden der Konstitutionen einer aus Meerrettich hergestellten Peroxydase näherzukommen. Dieselbe ließ sich höchst wirksam in Form eines Glucosids isolieren, das ein verhältnismäßig kleines Molekulargewicht (500) besitzt und neben anorganischen Stoffen eine Pentose, eine Hexose und drei Atome N enthält.

Von größter Wichtigkeit ist auch die absolute Reaktion des Mediums, bei der ein Ferment zur Wirkung gelangt, ein Moment, dessen Bedeutung wir an anderer Stelle noch ausführlich erörtern werden. Für jede Fermentgruppe gibt es eine bestimmte optimale Wasserstoffionenkonzentration, die nach L. Michaelis für die elektrolytische Dissoziation des Fermentmoleküls selbst ausschlaggebend ist.

Sind demnach unsere Kenntnisse der chemischen Zusammensetzung der Fermente noch recht mangelhafte, so haben wir doch keinen Grund, an ihrer chemischen Natur zu zweifeln. Die Möglichkeit einer Reindarstellung wäre natürlich zur Durchführung einer besseren Isolierung von großer Bedeutung. Nichtsdestoweniger sind wir auch ohne genaue Kenntnisse ihrer Konstitution sehr wohl imstande, durch das Studium ihrer biologischen Wirkungen ein Bild der verschiedenen Fermentvorgänge zu gewinnen.

Der Nachweis einer Fermentwirkung geschieht im wesentlichen nach zwei Gesichtspunkten. Die Enzymtätigkeit kann bemessen werden nach dem Verschwinden bestimmter Substrate oder man analysiert die bei der Fermentreaktion neu auftretenden Reaktionsprodukte. Beide Wege sind gangbar und haben in dem einen oder anderen Fall ihre methodischen Vorzüge.

Wie in den einleitenden Betrachtungen bereits erwähnt, stellen die Fermente das energischste und verbreitetste chemische Rüstzeug des Tierkörpers für die von ihm zu bewerkstelligenden chemischen Umsetzungen dar. In den Sekreten der Verdauungssäfte, in der Blutflüssigkeit und in sämtlichen Gewebszellen, überall können wir Enzymtätig-

keit nachweisen. Die Vorbereitung der Nahrungsmittel zur Resorption im Magen-Darmkanal, die Umsetzungen innerhalb der Zelle, sei es zu Zwecken des Ersatzes des verbrauchten Zellmaterials, sei es zu Zwecken der Energiegewinnung durch vollständige Verbrennung, all dies geschieht im Organismus mit Hilfe der verschiedenen Fermente. Daneben dürften Fermente auch in gewissem Sinne entgiftend wirken, indem sie eine Weiterverarbeitung giftiger intermediärer Stoffwechselprodukte zu ungiftigen Endprodukten bewirken. Die Fermente sind demnach an den verschiedensten chemischen Prozessen beteiligt.

Als wichtigste durch Fermente beeinflußte chemische Vorgänge kommen in Betracht: Spaltungen unter Aufnahme der Elemente des Wassers, sogenannte hydrolytische Fermentprozesse, Verbrennungen in Gegenwart von Sauerstoff oder Oxydationsprozesse, ferner der Hefegärung analoge Prozesse, wobei ohne Sauerstoffzutritt eine intramolekulare Umlagerung von Sauerstoff und Wasserstoff stattfindet und oft erst, wie durch neuere Forschungen wahrscheinlich gemacht, der Oxydation leichter zugänglichere Komplexe entstehen. Es fehlt schließlich auch nicht an Anhaltspunkten, daß Fermente beim Zustandekommen synthetischer Vorgänge eine wichtige Rolle spielen, wenn wir auch einstweilen noch weit davon entfernt sind, die Synthese der einzelnen Körperstoffe auf fermentativem Wege verfolgen zu können.

Unsere heutigen Kenntnisse über die Beteiligung der Fermente an diesen verschiedenen Vorgängen sollen zunächst kurz erörtert werden. Dann wollen wir im speziellen Teil dazu übergehen, die Bedeutung der Fermente für den Ablauf des Stoffumsatzes der vier großen organischen Gruppen: der Eiweißstoffe, Nucleine, Kohlenhydrate und Fette zu würdigen.

I. Allgemeiner Teil.

1. Hydrolytische Spaltungen.

Unter den verschiedenen Fermentprozessen im tierischen Organismus nehmen die durch Fermente bewirkten Spaltungen eine hervorragende Stelle ein. Wir unterscheiden dabei, wie schon kurz erwähnt, hydrolytische Spaltungen, die unter Aufnahme der Elemente des Wassers verlaufen, von oxydativen Spaltungen oder Verbrennungen. Um das Wesen der hydrolytischen Spaltung zu veranschaulichen, möchte ich als einfaches Beispiel eines derartigen Vorgangs die Zerlegung des Harnstoffs in Ammoniak und Kohlendioxyd anführen:

$$CO\begin{matrix} NH_2 \\ NH_2 \end{matrix} + H_2O = CO_2 + NH_3.$$

Dieser durch Erhitzen in Gegenwart von Mineralsäuren jederzeit realisierbare Prozeß wird durch ein besonders im Pflanzenreich weit verbreitetes Ferment, die Urease bei erheblich niederer Temperatur bewirkt. Bekannt ist auch die Rolle dieses Ferments bei der ammonia-

kalischen Gärung des Harns, die durch den Micrococcus ureae bewirkt wird. Der Abbau der organischen Nährstoffe durch die Fermente der Verdauungssäfte geschieht durchwegs auf dem Weg einer hydrolytischen Spaltung. Auch die intracellulären Fermente bewirken, wie später noch ausführlich zu erörtern ist, in großer Mannigfaltigkeit derartige unter Aufnahme der Elemente des Wassers verlaufende Prozesse. Auf diese Weise vollzieht sich die Tätigkeit der verschiedenen eiweißspaltenden Fermente des Pepsins, Trypsins, Erepsins und der proteolytischen Gewebsfermente. Einen hydrolytischen Abbau veranlassen die Diastase, Maltase, Invertase, Fermente, die die größeren Kohlehydratkomplexe angreifen. Ferner wären zu nennen die fettspaltenden Enzyme, sowie einige für den Nucleinstoffwechsel bedeutsame Fermente. Die hydrolytischen Spaltungen gehören zu den zurzeit am besten studierten Fermentprozessen des tierischen Organismus. Da wir im speziellen Teil unserer Ausführungen gerade auf die Wirkungsweise der verschiedenen hydrolytischen Enzyme noch sehr ausführlich zurückkommen werden, möchten wir uns an dieser Stelle begnügen, auf ihre große Bedeutung hingewiesen zu haben.

2. Oxydationsprozesse.

Viel weniger sind wir im einzelnen mit der Wirkungsweise der Oxydationsfermente vertraut. Die bei der hydrolytischen Spaltung frei werdenden einfachen Bausteine der organischen Stoffe, die Aminosäuren. Hexosen und Fettsäuren, werden im Organismus bis zu ihren Endprodukten verbrannt, die als Wasser, Kohlensäure und Harnstoff in Erscheinung treten. Während im energetischen Sinn der bei der Einwirkung der hydrolytischen Fermente erhaltene Calorienwert wegen der damit verbundenen geringen Wärmetönung ein äußerst geringer ist — enthalten doch nach Bach die durch Hydrolyse gewonnenen einfachen Bausteine noch 95 Proz. der in den ursprünglichen Nahrungsstoffen vorhandenen Energiewerte —, ist der thermodynamische Effekt bei den unter Aufnahme von Sauerstoff verlaufenden Prozessen ein ungleich höherer.

Kennen wir nun Oxydationsfermente des tierischen Organismus, die befähigt sind', die hydrolytischen Spaltungsprodukte restlos weiter zu verbrennen? Es ist von vornherein zuzugestehen, daß trotz emsiger Arbeit auf diesem Gebiet derartige Fermente bisher nicht isoliert sind. Es dürften überhaupt die Verhältnisse bei den Verbrennungen im Tierkörper äußerst kompliziert liegen, indem sich zwischen dem oben angeführten hydrolytischen Abbau und der unter Sauerstoffeinwirkung stattfindenden Verbrennung weitere Fermentprozesse einschieben. Einen Fingerzeig dafür geben uns die in den letzten Jahren einigermaßen geklärten Vorgänge bei dem Abbau der Nucleoproteide. So wissen wir, daß die durch Einwirkung der Nuclease aus den Nucleinen entstandenen Aminopurine, das Adenin und Guanin, ebenfalls einer Oxydasenwirkung nicht direkt zugänglich sind. Beide Körper müssen zunächst durch wohlcharakterisierte Fermente, die Adenase und Guanase,

unter Abspaltung einer NH_2-Gruppe desamidiert werden, um dann durch die Purinoxydasen in Harnsäure übergeführt zu werden. Wir sind also in diesem speziellen Fall in der glücklichen Lage, den Abbau der Purine schrittweise verfolgen zu können und genau über den Moment orientiert zu sein, in dem ein Oxydationsferment seine Wirkung entfalten kann. Es sei übrigens vermerkt, daß diese aus verschiedenen Organen darstellbaren Purinoxydasen wie die meisten uns bekannten tierischen Oxydationsfermente eine streng spezifische Wirkung ausüben, insofern andere Stoffe von ihnen nicht oxydiert werden. Leider verfügen wir aber nicht über ähnlich detaillierte Kenntnisse auf anderen Stoffwechselgebieten.

Ein anderer Vorgang, auf den wir späterhin noch ausführlicher zurückkommen müssen, dürfte bei der Zuckerverbrennung eine wichtige Rolle spielen. Es spricht nämlich sehr viel dafür, daß hier der Wirkung der Gärungsfermente analoge molekulare Umlagerungen des Traubenzuckers der eigentlichen Verbrennung vorangehen. Dabei entstehen labile, der Sauerstoffwirkung leichter zugängliche Zwischenprodukte, durch deren weitere Oxydation erst die Gesamtenergie des Traubenzuckermoleküls in Freiheit gesetzt wird.

In welcher Weise vollzieht sich nun der Mechanismus der Oxydation im Tierkörper? Wir dürfen annehmen, daß die Oxydationen, die sich bei Körpertemperatur vollziehen, einen Spezialfall der unter dem Namen „langsame Verbrennung“ zusammengefaßten Prozesse darstellen. Der Angelpunkt des ganzen Problems liegt in der Bedeutung der Sauerstoffaktivierung zur Einleitung der Verbrennungsvorgänge im tierischen Organismus. Schon Schönbein war es klar, daß der molekulare Sauerstoff dazu nicht ausreicht. Seine wenn auch experimentell nicht begründete Ozontheorie stellt die erste Etappe auf dem Weg dar, den Engler sowie gleichzeitig und unabhängig Bach und Chodat mit ihrer heute vielfach anerkannten Peroxydtheorie weiter ausgebaut haben. Ich möchte hier auf die zum Teil theoretischen Anschauungen, die in manchen Details noch lückenhaft und erweiterungsbedürftig sind, etwas näher eingehen, da sie sowohl für die im Pflanzen- wie im Tierreich stattfindenden Oxydationsprozesse eine plausible, durch experimentelle Belege vielfach gestützte Grundlage gegeben und das ganze Gebiet einer übersichtlichen Ordnung erst zugänglich gemacht haben. Vorher möge noch Erwähnung finden, daß bereits M. Traube, der zuerst den Begriff Oxydationsferment geprägt hat, mit seiner Theorie der Bildung von Wasserstoffsuperoxyd und sekundärer Entstehung von freiem Sauerstoff, wertvolle Gesichtspunkte gegeben hat, wenn auch diese Anschauung nicht auf alle Oxydationsvorgänge übertragen werden konnte.

Nach Engler und Bach wird bei der langsamen Verbrennung das Sauerstoffmolekül $O = O$ durch einen leicht oxydierbaren Körper (A) als Peroxyd gebunden $A\begin{smallmatrix} O \\ | \\ O \end{smallmatrix}$. Solche Stoffe fermentartiger Natur finden

sich in fast allen Zellen — nach Absterben der Zelle zerfallen sie allerdings sehr schnell — und werden von Bach als Oxygenasen bezeichnet. Durch diese primäre Peroxydbildung findet nun eine Sprengung des Sauerstoffmoleküls statt unter Bildung von aktiven Sauerstoffgruppen — O — O. Die Hälfte dieser Sauerstoffgruppe ist nämlich von den Peroxyden nur lose gebunden und kann an einen anderen oxydierbaren Körper (B) abgegeben werden. Wir können uns also den Vorgang an folgendem Schema veranschaulichen:

$$A + O_2 = A \begin{matrix} O \\ \\ O \end{matrix} ; \quad A \begin{matrix} O \\ \\ O \end{matrix} + B = AO + BO .$$

Ähnlich wie wir mittels mancher Metallsalze der Mangan- und Eisengruppe die oxydierende Wirkung derartiger Peroxyde erheblich katalytisch beschleunigen können, sind analoge Wirkungen auch für gewisse spezifische Zellfermente nachgewiesen, die generell als Peroxydasen bezeichnet werden. Ist auf diese Weise das Peroxyd seines Sauerstoffs entbunden, so kann sich der Vorgang durch erneute Sauerstoffaufnahme wiederholen.

Peroxydasen enthalten besonders reichhaltig das lymphadenoide Gewebe und die Spermazellen. Hierher gehört auch eine von Batelli und Stern entdeckte Peroxydase, die im Verein mit Peroxyden Ameisensäure zu CO_2 und H_2O oxydiert. Dieses Ameisensäureperoxydase genannte intracelluläre Ferment zeigt sich besonders wirksam in der Leber.

Da, wie schon erwähnt, ähnliche Prozesse auch durch Metallsalze katalytisch beeinflußt werden — so beschleunigt z. B. Ferrosulfat die Oxydation des Indigoblaus durch Wasserstoffsuperoxyd —, ist vielfach, vor allem von Bertrand, die Fermentnatur der tierischen Peroxydasen bestritten worden. Doch steht dieselbe außer Frage, wenn wir der von Oppenheimer gegebenen Definition der Fermente als „spezifische Katalysatoren biologischer Provenienz" folgen.

Eine große Rolle spielen nach neueren Untersuchungen auch Vorgänge, bei denen der Sauerstoff durch Spaltung des Wasserstoffmoleküls gewonnen wird. Auf diese Weise wird durch gleichzeitig freiwerdenden Wasserstoff und Sauerstoff sowohl ein Reduktions- wie ein Oxydationsprozeß eingeleitet, ein Vorgang, der von Oppenheimer hydroklastische Oxydoreduktion genannt wird. Derartige durch Fermente beschleunigte gekoppelte Reaktionen sind im intermediären Stoffwechsel sicherlich sehr zahlreich. Sie lassen auch die Annahme spezieller reduzierender Fermente vielleicht überflüssig erscheinen.

Hierher gehört z. B. die sogenannte Cannizzarosche Reaktion, ein Koppelungsvorgang, bei dem nach folgendem Schema

$$\begin{matrix} R \cdot CHO \\ R \cdot CHO \end{matrix} + \begin{cases} H_2 \\ O \end{cases} = \begin{matrix} R \cdot CH_2OH \\ R \cdot CO\,OH \end{matrix}$$

die Hälfte der Aldehydmoleküle zu Säure oxydiert, die andere Hälfte

zu Alkohol reduziert wird. Tierisches Gewebe enthält ein Ferment. die Aldehydmutase, das den Ablauf dieses Vorganges beschleunigt.

Bei dem stufenweise sich abspielenden Prozeß der langsamen Verbrennung soll in den ersten Stadien nach Palladin der Luftsauerstoff vollkommen entbehrlich sein. Die Auflockerung des zu verbrennenden Körpers erfolge mit Hilfe vielfach gekoppelter Reaktionen unter Verschiebung der Elemente des Wassers an sogenannte Acceptoren.

Palladin geht sogar so weit, der nunmehr unter Zutritt von atmosphärischem Sauerstoff vor sich gehenden eigentlichen Oxydation lediglich die Rolle zuzuschreiben, eine Rückverwandlung des an die Acceptoren gebundenen überschüssigen Wasserstoffes durch Oxydation zu Wasser hervorzurufen. Die Mitwirkung der Oxydasen der Zelle beziehe sich im wesentlichen auf diesen Vorgang. Diese von Palladin bei dem Studium der Pflanzenatmung gewonnenen Vorstellungen sind, wie noch zu erörtern sein wird, auch bereits auf die Vorgänge bei der Zuckerbrennung im Tierkörper übertragen worden.

Die als primäre Oxydationsstufen angenommenen Peroxyde lassen bei ihren Umsetzungen häufig Wasserstoffsuperoxyd als Nebenprodukt entstehen. In höheren Konzentrationen wäre dieser Stoff imstande, eine Zellschädigung hervorzurufen. Dieser Gefahr beugt anscheinend die Zelle durch gleichzeitige Produktion einer Katalase vor, die befähigt ist, Wasserstoffsuperoxyd äußerst energisch in Wasser und molekulären Sauerstoff zu zerlegen und in diesem Sinne als Schutzferment aufgefaßt werden kann. Damit ist schon zum Ausdruck gebracht, daß die Katalase nicht als echtes Oxydationsferment zu betrachten ist. Die Katalase soll die Verwertung des Wasserstoffsuperoxyds zu Oxydationszwecken auf dem Wege der Peroxydasewirkung nicht verhindern, vielmehr nur die wichtige Rolle eines Regulators spielen. Neuere Untersuchungen haben erwiesen, daß wir die Katalase als eiweißartige Substanz ansehen müssen (Winkler, Wäntig und Gierisch). Dafür spricht ihre Zerstörbarkeit durch Erepsin. Vielleicht sind Eisen und Phosphor integrierende Bestandteile des Fermentes, da sie bisher vom Eiweißkomplex nicht zu trennen waren.

Die Wasserstoffsuperoxyd zerstörende Kraft der Gewebe ist verschieden stark. Am kräftigsten entwickelt ist sie nach Spitzer im Blut, dann folgen die drüsigen Organe, in geringerem Grade weist sie der Muskel auf. Nach Silbergleit und Mosse zeigt die Katalase im menschlichen Blut Schwankungen, die parallel der Zahl der Erythrocyten gehen. Bei experimentell durch Berberinvergiftung erzeugter Leukocytose war die katalytische Kraft des Blutes nicht beeinflußt.

Soweit die natürlich hypothetischen, aber experimenteller Begründung nicht entbehrenden Anschauungen über den Ablauf der unter dem Bilde der langsamen Verbrennung im Tierkörper stattfindenden Oxydationsprozesse. Es sollen des weiteren kurz die uns bekannten Gruppen tierischer Oxydationsfermente aufgezählt werden, insofern dieselben nicht an anderer Stelle noch eine ausführliche Besprechung finden. Die Unterscheidung in direkte Oxydasen, die mittels Peroxydewirken, und

indirekte Oxydasen, bei denen das Peroxyd durch Wasserstoffsuperoxyd ersetzt wird, ist nicht ganz streng durchzuführen. Daneben kommt den Oxydoredukasen, wie schon erwähnt, eine ganz besondere Bedeutung zu.

Die wohl am längsten bekannten tierischen Oxydationsfermente, deren Wirkung übrigens ganz dem Bach-Englerschen Schema zu entsprechen scheint, sind die verschiedenen Phenolasen. Ihr Nachweis gelingt z. B. mit der bekannten Guajakreaktion, wobei allerdings Organphenolasen durch Spuren von Blutfarbstoff vorgetäuscht werden können. Ist doch das Hämatin durch seinen Eisengehalt befähigt, ebenfalls als Katalysator zu wirken. v. Czyhlharz und v. Fürth empfehlen daher eine Jodreaktion, die durch Blutfarbstoff nicht beeinflußt wird. Mit dieser Reaktion konnten von ihnen in den weißen Blutzellen, von Ostwald in Sperma und Eiern Oxydasen nachgewiesen werden. Vielfache Anwendung findet auch die sogenannte Indophenolreaktion, die besonders als Oxydasenfärbung der aus Knochenmarkszellen hervorgegangenen Leukocytenformen verwertet wird. Vernon konnte in schönen Untersuchungen zeigen, daß die Säugetiergewebe — wie z. B. Herzmuskel —, die entsprechend den grundlegenden Befunden Ehrlichs injizierten Farbstoff intravital nicht reduzieren, gerade am reichsten an Indophenolasen sind. Dagegen war wenig Phenolase in der Leber nachweisbar, die auch intravital injiziertes Indophenolblau zu Indophenolweiß reduziert. Es besteht also ein Parallelismus zwischen Oxydasenreichtum der Gewebe und dem Grade ihrer Sauerstoffsättigung. In Übereinstimmung damit ist in Organen von Tieren, die mit Cyankali, einem Fermentgift, vergiftet werden, nach Raubitschek die Indophenolblaureaktion nicht mehr auslösbar.

Eine besondere Stellung nimmt die von Bertrand entdeckte und isolierte Tyrosinase, ein Oxydationsferment, ein, das nicht nur bei Pflanzen, sondern auch im Tierkörper gefunden wurde. Namentlich die Studien von v. Fürth und Schneider haben uns gelehrt, daß derartige Fermente bei der Bildung melanotischer Pigmente vieler Tiere eine Rolle spielen. Es ist aber keineswegs ausgemacht, daß alle als Tyrosinase bezeichneten Fermente verschiedenen Ursprungs die gleichen Wirkungen entfalten. So scheint das im Tierreich vertretene Ferment nicht identisch zu sein mit dem pflanzlichen. Auch handelt es sich nach eingehenden Untersuchungen von A. Bach bei der Tyrosinase um eine nicht einheitliche spezifische Oxydase. Wir haben uns vielmehr den Mechanismus so vorzustellen, daß der eine Bestandteil des Fermentes eine Aminoacidase, das Tyrosin, auf hydroklastischem Wege in leicht oxydierbare Produkte umwandelt. Diese Abbauprodukte werden dann erst in der zweiten Phase des Fermentvorganges durch eine gewöhnliche Phenolase weiter oxydiert.

Zu den Purinoxydasen zählt die Xanthoxydase, deren Wirkungsweise noch eingehend geschildert wird, und die Urikase, die die Harnsäure weiter zu Allantoin umwandelt. Bei der Besprechung des Purinstoffwechsels werden diese biologisch äußerst wichtigen Oxydationsfermente noch im einzelnen angeführt werden.

Eine Alkoholoxydase, die bei Sauerstoffzutritt Äthylalkohol zu Essigsäure zu oxydieren vermag, wurde von Batelli und Stern im Tierkörper nachgewiesen. In der Pferdeleber ist dieses Ferment reichlich vorhanden, dagegen nur spärlich in menschlichen Organen. Batelli und Stern selbst halten es für möglich, daß geringe, hauptsächlich im Verdauungssystem entstehende Alkohol- und Aldehydmengen durch diese Alkoholoxydase zerstört werden können. Eine wichtige Rolle möchten sie aber diesem Ferment beim Abbau des Alkohols im Tierkörper nicht zuschreiben. Dabei dürften wohl andere, bisher noch unbekannte Prozesse von Bedeutung sein.

Erwähnen wir noch die von Wakemann und Dakin aus Hundelebern dargestellte β-Oxybutyrase, die β-Oxybuttersäure zu Acetessigsäure zu oxydieren vermag, und die im Tiergewebe von Batelli und Stern gefundenen Fermente, die Bernsteinsäure, Zitronensäure. Apfelsäure und Fumarsäure zu zerstören vermögen, so haben wir bereits die hauptsächlichsten tierischen Oxydationsfermente genannt.

Ob zu den echten Oxydationsfermenten auch die von Schmiedeberg zuerst beschriebene Aldehydase zu rechnen ist, wird heute bestritten. Schmiedeberg und Jaquet wiesen nach, daß bei Durchblutung der Lunge, Leber und Niere mit Blutflüssigkeit, der Benzylaldehyd oder Salicylaldehyd zugesetzt wurde, unter Sauerstoffzutritt kleine Mengen der entsprechenden Säuren gebildet werden. Salkowski fand bald darauf die Aldehydase auch im Blut, Jacoby in der Nebennierenrinde reichlich, in der Marksubstanz nur in Spuren. Jacoby hat auch eine gute Isolierungsmethode angegeben, mit der die Aldehydase in eiweißfreier Lösung dargestellt werden kann. Die Umwandlung der Aldehyde in die entsprechenden Säuren dürfte wohl auf dem Wege der Cannizzaoschen Reaktion vor sich gehen.

In Zusammenhang mit den Oxydationsfermenten seien kurz noch einige interessante Einzelheiten der Katalasenwirkung erwähnt. Abgesehen von der Schutzrolle, die die Katalasen vielleicht bei der Zerlegung der im Tierkörper entstehenden Hydroperoxyde spielen, sind wir über ihre sonstige physiologische Funktion wenig orientiert. Katalasen finden sich in allen tierischen Zellen, und zwar ist nach Batelli und Stern der Katalasengehalt der Tiergewebe gleicher Spezies ein ziemlich konstanter. Im Blut finden sich Katalasen fast nur in den Erythrocyten. Neuerdings wird den Katalasen des Blutes von W. Ewald eine interessante Rolle zugeschrieben. Ewald hält es für möglich, daß die Katalase aus dem Oxyhämoglobin molekularen Sauerstoff abspaltet. Auf diese Weise würde der an Hämoglobin gebundene Sauerstoff den Geweben übermittelt, die ihn zu ihrer Verbrennung wieder in aktiven Sauerstoff umzuwandeln befähigt sind. Unna schreibt eine ähnliche Funktion, gespeicherten Sauerstoff freizumachen, auch den Katalasen der übrigen Zellen zu. Diese Anschauungen sind aber einstweilen noch hypothetischer Natur.

Nachdem wir nunmehr eine Reihe zunächst etwas verwirrender Einzeltatsachen gestreift haben, müssen wir uns die berechtigte Frage

vorlegen: Welche Bedeutung kommt all diesen bisher bekannten Oxydationsfermenten für die Stoffwechselvorgänge des Tierkörpers zu? Es fehlt nicht an Stimmen, die diese sehr gering einschätzen. In der Tat sind ja unsre Kenntnisse über den fermentativen Verlauf der Verbrennung im Tierkörper noch als recht unzureichend zu bezeichnen. Es ist nicht zu bestreiten, daß wir einstweilen noch sehr im Dunklen tappen und mit Ausnahme der im Nucleinstoffwechsel zweifellos bedeutungsvollen Purinoxydasen kein Oxydationsferment von ähnlicher physiologischer Dignität anführen können. Wir dürfen aber, worauf wir schon hingewiesen haben, auch nicht verkennen, daß wir über den sicherlich stufenweise erfolgenden weiteren Abbau der sogenannten einfachsten Bausteine der Eiweißstoffe, Kohlenhydrate und Fette noch nicht genügend unterrichtet sind, um die Frage, in welchem Moment die Oxydationsfermente in Aktion treten, mit Erfolg experimentell angreifen zu können.

Einen Teil der beschriebenen Oxydationsfermente will Portier ihrer Funktion nach lediglich als Schutzfermente aufgefaßt wissen. Unter den pflanzlichen Oxydasen dürfte z. B. die von Bertrand entdeckte Laccase, die zur Gruppe der Phenolasen gehört, eine derartige Rolle spielen. Durch Vereinigung von Oxydase, Sauerstoff und Chromogen entsteht aus dem gelben Rindensaft des Lackbaumes der schwarze Lack, der sich als unlösliche, sehr widerstandsfähige Verbindung an der Stelle einer Läsion abscheidet. Für den tierischen Organismus werden Beobachtungen von Sieber angeführt, die zur Illustration einer Oxydasenschutzwirkung dienen können. So kann man mit aus Milz und Blutfibrin dargestellten Oxydasen die Giftwirkung von Diphtherie- und Tetanustoxin paralysieren. Ob dies auf oxydativem Wege geschieht, ist allerdings nicht mit Sicherheit entschieden. Die Neutralisierung derartiger Gifte wurde in vitro und auch in vivo bei gleichzeitiger Injektion von Giftlösung und Oxydasen nachgewiesen. Der Gehalt tierischer Gewebe an derartigen Oxydasen soll auch im Laufe der Immunisierung von Tieren einen Zuwachs erfahren. Es sind dies jedenfalls äußerst interessante Phänomene, die aber die Rolle der Oxydationsfermente im tierischen Organismus keineswegs erschöpfen dürften. Batelli und Stern, die gerade das Gebiet der Oxydationsfermente eingehend bearbeitet haben, schließen sich diesen Anschauungen Portiers hinsichtlich der bisher bekannten Oxydationsfermente im allgemeinen an. Die Autoren weisen ferner darauf hin, daß den Phenolasen der Leukocyten ebenfalls eine gewisse antitoxische Rolle zukommen dürfte, daß auch die Tyrosinasen als Pigmentbildner vielleicht einen Schutz gegen übermäßige Lichteinwirkung bewirken.

Für die Pigmentbildung in der Haut des Menschen dürfte aber der Tyrosinase, wie bisher irrtümlicherweise angenommen wurde, eine Bedeutung nicht zukommen. Hier führte Br. Bloch in ausgezeichneten Untersuchungen den Nachweis eines intracellulären, nur im Protoplasma der pigmentbildenden Epidermiszellen vorkommenden Fermentes, das streng spezifisch ein Brenzkatechinderivat 3,4-Dioxy-

phenylalanin durch Oxydation und Kondensation in ein unlösliches dunkelbraunes bis schwarzes melaninartiges Produkt überführt. Andere Körper, wie Tyrosin, Adrenalin, werden von diesem Ferment nicht beeinflußt, dürften demnach als Muttersubstanzen des normalen Hauptpigmentes ausscheiden. Ist es auch noch nicht gelungen, den „Dopa“ genannten Komplex aus den Geweben zu isolieren, so spricht doch schon heute vieles dafür, daß derselbe oder eine nahe verwandte, vielleicht peptidartige Verbindung als natürliches Propigment des Melanins in Betracht kommt. Entsprechend dieser Annahme fehlt auch die Dopaoxydase in der pigmentlosen Haut der Albinos und in den hellen Vitiligoflecken.

Die nach Bestrahlung mit ultraviolettem Licht sich einstellende Hyperpigmentation beruht auf einer Vermehrung und Verstärkung des Fermentes (Lutz). Ganz anders liegen die Verhältnisse bei der Addisonschen Krankheit. Hier konnte von Bloch und Löffler die Dopaoxydase nicht in gegenüber normaler Haut vermehrter Menge nachgewiesen werden. Es handelt sich hier vielmehr um ein vermehrtes Angebot von Pigmentvorstufen. Die Zusammenhänge werden uns klar, wenn wir uns an die nahe Verwandtschaft von Dioxyphenylalanin mit dem Adrenalin erinnern (Guggenheim). Es ist deshalb nicht unwahrscheinlich, daß dem Adrenalin und dem normalen Hautpigment die nämliche Verbindung als Ausgangskörper zugrunde liegt. Ist die Umwandlung dieser Muttersubstanz zu Adrenalin bei schwerer Nebennierenerkrankung unmöglich, dann muß mit ihrer Anhäufung in den Körpersäften für die Haut eine größere Menge von Pigmentvorstufen zur Verfügung stehen. Voraussetzung für die darauf beruhende Hyperpigmentation der Addisonkranken ist natürlich, daß die Dopaoxydase bei dem betreffenden Individuum überhaupt in nennenswerter Weise vorhanden ist. Ihr Fehlen bzw. ihre mangelhafte Ausbildung dürfte für die Fälle von Addisonscher Krankheit ohne Hyperpigmentation zutreffen. Die Lokalisation der verstärkten Pigmentbildung erklärt sich wieder durch Einwirkungen photochemischer und mechanischer Reize, die eine Aktivierung des Fermentes und somit die an besonderen Prädilektionsstellen auftretenden Dunkelverfärbung beim Addisonkranken bedingen können.

Außerdem käme für gewisse Oxydasen noch eine chemische Schutzwirkung in anderem Sinne in Betracht. So könnte die Funktion der Xanthoxydase, Urikase und Alkoholoxydase der höheren Tiere etwa darin bestehen, daß dieselben intermediäre giftige Stoffwechselprodukte durch Weiterverarbeitung unschädlich machten. Doch wird diese von Portier sowie von Batelli und Stern vertretene Auffassung keineswegs allgemein geteilt.

Insofern ist aber Batelli und Stern zuzustimmen, daß mit den bisher bekannten Oxydationsfermenten keine Umsetzungen zu erreichen sind, die den in den tierischen Geweben stattfindenden tiefgehenden Verbrennungen irgendwie gleichkämen. Batelli und Stern bezeichnen daher in ihrer Einteilung der Atmungsfermente die Wirkung derartiger Oxydationsfermente als „akzessorische Wirkung“. Dieser Vorgang,

dessen fermentative Natur daraus erschlossen wird, daß er nach Absterben der Zellen noch beobachtet wird, weist keine große Intensität auf. Er ist nicht in allen Geweben nachweisbar, vor allem nicht in den Muskeln, der dabei entwickelte Energieumsatz ist nur unbedeutend. Nach O. Warburg soll übrigens der größte Teil des Sauerstoffverbrauchs bei dieser sogenannten zellfreien Atmung noch geknüpft sein an abzentrifugierte Granula des Zellprotoplasmas.

Viel ergiebiger in seiner Wirkung erwies sich ein zweiter durch „Oxydone“ eingeleiteter, nahezu in allen Geweben vorhandener Oxydationsprozeß, der aber an die erhaltene Lebensfähigkeit der Zellen gebunden ist, die sogenannte „Hauptatmung“. Die Versuchsordnung war so gewählt, daß die Sauerstoffabsorption verschiedener nach dem Tode schnell zerkleinerter Gewebe gemessen wurde. Batelli und Stern erhielten dabei recht hohe Werte, am wirksamsten zeigten sich Niere, Herz, Skelettmuskeln und Leber, weniger Gehirn, Pankreas und Milz. Bei dieser Hauptatmung werden zwei Faktoren unterschieden: Der „fundamentale Atmungsproseß“ findet sich im Rückstand des mit Kochsalzlösung extrahierten Muskels, ist sehr labil und wird durch den das kochbeständige „Pnein“ enthaltenden Extrakt in hohem Maße aktiviert.

Es wäre demnach dieser an der Energiegewinnung im Organismus am wesentlichsten beteiligte Oxydationsprozeß mit der Zelltätigkeit untrennbar verknüpft und einstweilen nicht als durch Oxydationsfermente bedingt aufzufassen. Ob es doch noch gelingen wird, auch die fermentative Natur dieser Prozesse nachzuweisen, steht dahin. Vernon glaubt seine Resultate von Durchblutungsversuchen der Säugetierniere mit sauerstoffhaltiger Ringerlösung als Beweis für die wahrscheinlich fermentative Natur der Atmungsprozesse ansehen zu dürfen. Er konnte nämlich noch bei einer Temperatur von 50°, bei der durch teilweise Eiweißkoagulation die Lebensfähigkeit der Nierenzellen bereits zerstört ist, durch direkte Messung der Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureabgabe das Bestehenbleiben eines gewissen Gaswechsels nachweisen.

Es liegen also erst wenige Ansätze vor, die uns die Wirkungsweise der Oxydationsfermente erkennen lassen. Dabei ist der Mechanismus sicherlich kein einheitlicher, auch bewirken die einzelnen Umsetzungen meist noch keine nennenswerte Zerstörung des Angriffsobjekts. Eine Summe von ineinandergreifenden komplizierten Vorgängen scheint nötig, um die ganze in den Körperstoffen enthaltene Energie in Freiheit zu setzen. Jedenfalls sind wir heute noch weit entfernt, den gesamten Verbrennungsprozeß auf Fermenteinwirkungen zurückführen zu können.

3. Anoxybiontische Vorgänge.

Wir müssen noch auf einen weiteren Fermentprozeß näher eingehen, der nach neueren Forschungen auch beim Abbau der Kohlenhydrate im Tierkörper eine nicht unbeträchtliche Rolle spielen dürfte. Es ist die Gruppe der durch Gärungsfermente hervorgerufenen Umwandlungen, als deren Prototyp die Wirkung der aus der Hefe isolierten

Zymase anzusehen ist. Die Wirkungsweise dieser Gärungsfermente besteht in einer intramolekularen Umlagerung von Wasserstoff und Sauerstoff ohne Sauerstoffaufnahme. Die zwei dabei in Betracht kommenden Prozesse sind die Alkohol- und die Milchsäuregärung.

Wir werden uns zunächst die Frage vorzulegen haben, ob im tierischen Organismus überhaupt derartige ohne Sauerstoffbeteiligung stattfindende Vorgänge von Bedeutung sein können. Dafür sprechen schon die schönen Untersuchungen Bunges, der nachweisen konnte, daß Eingeweidewürmer wie die Spulwürmer mehrere Tage in einer sauerstofffreien Flüssigkeit leben können und dabei noch lebhafte Bewegungen ausführen. Weinland fand, daß diese Darmbewohner äußerst glykogenreich sind; ihre Trockensubstanz besteht unter Umständen bis zu einem Drittel aus diesem Reservestoff. In sauerstofffreier Atmosphäre produzieren sie Kohlensäure und Valeriansäure. Bekannt sind auch Pflügers Versuche an Fröschen, die bei niedriger Temperatur bis zu 25 Stunden ohne Sauerstoffzutritt lebensfähig zu halten waren. Lesser stellte bei derartigen unter anoxybiontischen Bedingungen lebenden Fröschen eine gesteigerte Kohlensäurebildung fest, die wohl auf einen stärkeren Glykogenverbrauch zurückzuführen ist. Nach seinen Berechnungen ergab sich bei Anoxybiose ein mindestens 22 mal so großer Glykogenverbrauch wie bei normaler Oxydation. Im Gegensatz zu den Darmparasiten vertragen die Frösche schon bei höheren Temperaturen von 25 bis 27° die Sauerstoffentziehung nicht mehr. Wahrscheinlich tritt bei dieser Temperatur eine Anhäufung von Produkten, die das Zentralnervensystem schädigen, bereits rascher ein und führt zu Lähmungserscheinungen. Warmblütertemperatur und höhere Empfindlichkeit des Zentralnervensystems dürften daher auch dem Leben höherer Tiere unter anoxybiontischen Bedingungen eine Schranke setzen. Deshalb ist wohl auch die Körpertemperatur der Winterschläfer, die in diesem Zustand eine Sauerstoffbeschränkung vertragen, erheblich herabgesetzt.

Trotzdem ist es sehr wahrscheinlich, daß, wenn auch nur vorübergehend, anoxybiontische Prozesse auch bei Wirbeltieren unter normalen Verhältnissen eine bedeutende Rolle spielen. Und zwar dürfte, wie vor allem von Zuntz betont wurde, bei jeder exzessiv gesteigerten Muskelarbeit eine Energiegewinnung durch anaerobe Zuckerspaltung unter Milchsäurebildung in Betracht kommen, die ausreicht, den Muskel kurze Zeit über Sauerstoffmangel hinwegzuhelfen. Zuntz berechnet nämlich, daß bei plötzlichem Einsetzen energischer Muskelarbeit die Herbeischaffung der zur Verbrennung der Gewebsstoffe nötigen Sauerstoffmengen unter Umständen gar nicht schnell genug bewältigt werden kann. Dann trete vikariierend eine anaerobe Spaltung des Zuckers unter Milchsäurebildung ein. Die auf diesem Wege gelieferte Energiemenge beträgt allerdings nur 3,1 Proz. der bei der Verbrennung des Zuckers freiwerdenden Wärmemengen. Es müßte also bei alleiniger anaerober Spaltung eine viel größere Menge von Zucker zersetzt werden, um den gleichen Endeffekt zu erreichen. Die im Tiermuskel vorhandenen Glykogenmengen sollen auch nach den Zuntzschen Berechnungen voll-

kommen ausreichen, um die in Tierversuchen bisher durch Muskelreizungen erzielten recht erheblichen Arbeitsleistungen zu erklären. Natürlich ist dieser vom thermodynamischen Standpunkt aus unökonomische anaerobe Spaltungsprozeß nur ein im Notfall vom Organismus beanspruchtes Hilfsmittel der Energiegewinnung. Dieses Vermögen, durch anaerobe Spaltung auch bei Sauerstoffmangel Energieleistungen hervorzubringen, kennzeichnet die überwiegende Bedeutung der Kohlenhydrate als Kraftquelle des Organismus.

Welche Tatsachen sprechen nun dafür, daß die anaerobe Spaltung im Tierkörper auf dem Wege der Milchsäurebildung vor sich geht? Schon Hoppe-Seyler und Araki fanden, daß sich bei Muskeltätigkeit unter anaeroben Verhältnissen, überhaupt beim Sauerstoffmangel höherer Organismen, im Muskel Milchsäure ansammelt. Damit steht wohl auch ein Übertritt von Milchsäure in den Harn nach hochgradigen Muskelanstrengungen im Zusammenhang. Auch Fletscher und Hopkins berichten über ähnliche Befunde. Die bei Ermüdung des Muskels in Stickstoffatmosphäre auftretende Milchsäure pflegt bei Zufuhr von Sauerstoff wieder zu verschwinden, um bei wiederholter Ermüdung aufs neue sich einzustellen. Diese Gärungsmilchsäure, die entweder inaktiv oder rechtsdrehend ist, darf ihrer Herkunft nach nicht verwechselt werden mit der Milchsäurebildung aus Eiweißstoffen, unter deren Abbauprodukten namentlich das Alanin als milchsäurebildend in Betracht kommt. So dürfte sich die bei aseptischer und antiseptischer Autolyse der Leber von Magnus-Levy in reichlichem Maße nachgewiesene Milchsäure vorwiegend aus Eiweißprodukten ableiten.

Der direkte Beweis einer Milchsäurebildung aus Zucker im lebenden Organismus war lange Zeit nicht mit Sicherheit zu führen, weil die Zymasenwirkung von den Abbauprodukten der gleichzeitig in den Preßsaftversuchen vorhandenen intracellulären Proteasen leicht verdeckt wird. Neuerdings ist die physiologische Berechtigung einer derartigen Annahme durch die namentlich von der Embdenschen Schule in großem Maßstabe ausgeführten Durchblutungsversuche an überlebenden Organen erwiesen worden.

Nach Slosse bilden bei der Glykolyse auch die Erythrocyten und Leukocyten des Blutes reichlich Milchsäure. Der Chemismus bei der Milchsäuregärung, der sich durch die einfache Formel $C_6H_{12}O_6 = 2C_3H_6O_3$ ausdrücken läßt, ist in Wirklichkeit ein äußerst komplizierter. Erst neuere Arbeiten haben einige Aufklärung über die dabei auftretenden Zwischenprodukte gebracht. Ob die Milchsäure, wie Embden annimmt, ein obligates Durchgangsprodukt des Gärungsprozesses darstellt oder erst einer Stabilisierung nicht weiter zersetzter Zwischenprodukte ihre Entstehung verdankt, ist heute noch unentschieden.

Der zweite Gärungsprozeß, die Alkoholgärung $C_6H_{12}O_6 = 2C_2H_5OH + 2CO_2$, kommt nach Zuntz als Quelle der Muskelkraft nicht in Betracht, da die im Tierexperiment zu konstatierende Kohlensäurebildung lange nicht ausreicht, um einen der Alkoholgärung analog verlaufenden anoxybiontischen Energieprozeß annehmen zu lassen. Ob die Alkohol-

gärung unter anderen Bedingungen eine Rolle spielt, ist einstweilen noch recht fraglich. Es sind zwar kleine Mengen von Alkohol stets im Blut und in verschiedenen Organen auch unter normalen Verhältnissen nachweisbar, auch sind von Stoklasa der Zymase ähnliche Fermentwirkungen mit Preßsäften von Muskel, Leber, Lunge und Pankreas erzielt worden. Stoklasa will unter allen Kautelen der Asepsis gearbeitet und bei Einbringen derartiger Preßsäfte in sterilisierte Zuckerlösung bei Brutschranktemperatur sofortige alkoholische Gärung haben auftreten sehen. Das Verhältnis von gebildeter Kohlensäure zu Alkohol war dasselbe wie bei der Hefegärung, daneben trat reichlich Milchsäure auf. Diese Befunde wären von prinzipieller Bedeutung, wenn es gelingen sollte, sie weiterhin zu bestätigen. Einstweilen wird die Beweiskraft der Stoklasaschen Versuche noch stark angezweifelt. Stoklasa weist zwar darauf hin, daß ganz bestimmte Versuchsbedingungen eingehalten werden müssen, da sonst die Alkoholgärung schon durch Intervention von Oxydationsprozessen leicht auf andere Wege geleitet werden kann, wobei andere Endprodukte auftreten. Von seinen Gegnern wird Stoklasa aber immer noch der Einwand entgegen gehalten, daß bei derartigen Untersuchungen positive Resultate leicht durch bakterielle Zersetzungen vorgetäuscht werden können.

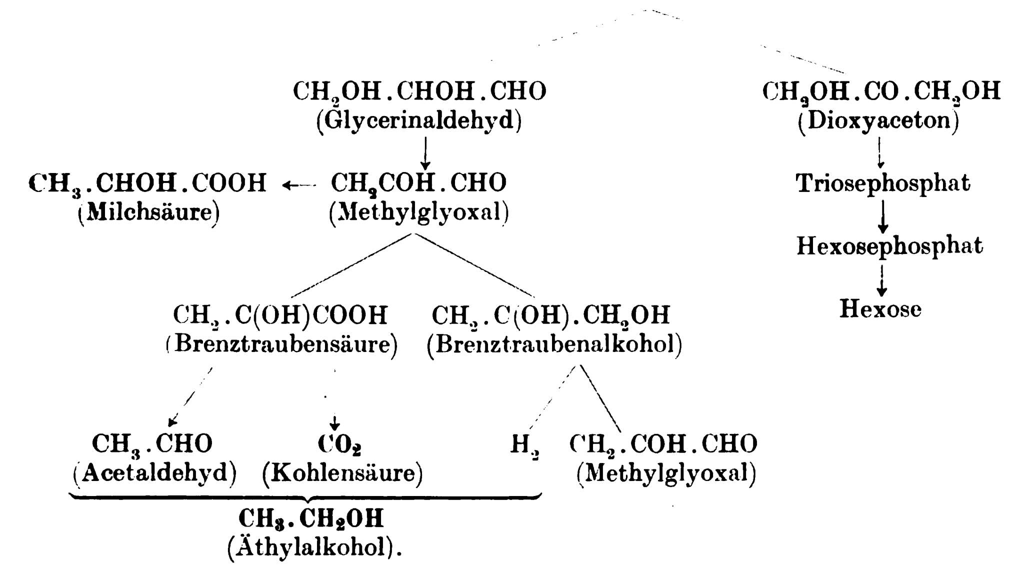
Wenn aber auch der Vorgang der Alkoholgärung im tierischen Organismus vielleicht kein völliges Analogon finden dürfte, so lohnt es sich doch, auf einige Ergebnisse der neueren Forschung über die Zymasenwirkung kurz einzugehen. Gewinnen wir doch daraus prinzipielle Gesichtspunkte, die wir mit Vorbehalt auch auf die Verhältnisse im Tierkörper übertragen dürfen. Es ist nämlich immerhin möglich, daß wenigstens ein Teil der hierbei angenommenen Etappen des Abbaues auch für die Spaltung des Zuckermoleküls im Organismus eine gewisse Geltung hat.

Wir wissen schon lange, daß es sich bei der Zuckergärung um keinen direkt zu Kohlensäure und Alkohol führenden und auch um keinen einheitlichen Prozeß handelt. Erst die neueren Untersuchungen haben aber erkennen lassen, wie äußerst kompliziert sich der ganze scheinbar so einfache Vorgang in Wirklichkeit abspielt. Der ursprünglich von E. Buchner vertretene Standpunkt, daß zwei verschiedene Fermente bei der alkoholischen Gärung in Aktion treten, wovon das eine den Abbau bis zur Milchsäure bewerkstellige, während das andere die Milchsäure in die Endprodukte Alkohol und Kohlensäure verwandle, wird den Tatsachen nicht gerecht. Die Milchsäure entsteht unter bestimmten Voraussetzungen gewissermaßen nur als Nebenprodukt.

Ein von anderen Autoren wie Euler für wahrscheinlich gehaltener Weg des Zuckerabbaues bei der Hefegärung wurde von Harden und Joung angegeben. Danach würde bei der ersten Zertrümmerung des Zuckermoleküls ein fermentativ weiter angreifbares Durchgangsprodukt Glycerinaldehyd gebildet und ein anderer dreiatomiger Zucker, das Dioxyaceton (siehe beifolgendes Schema). Letzteres, für die Gärungsfermente selbst nicht weiter angreifbar, soll, an Phosphorsäure gekoppelt,

auf fermentativ-synthetischem Wege in Traubenzucker rückverwandelt werden können, so daß auf diese Weise diese Traubenzuckerkomponente neuerdings wieder verwertbar würde. Harden und Joung gehen so weit, in einer esterartigen Verbindung des Traubenzuckers mit Phosphorsäure den eigentlichen Katalysator bei der alkoholischen Gärung zu erblicken.

Es sei an dieser Stelle noch erwähnt, daß dialysierter Hefepreßsaft keine Gärfähigkeit mehr aufweist, diese vielmehr erst nach Vereinigung mit dem Dialysat wieder auftritt. Der kochbeständige dialysable Stoff wird als Koferment der Zymase bezeichnet. Eine derartige bei der Hefegärung ebenfalls als Koferment wirksame Substanz wurde von Meyerhof vor kurzem auch im Muskel nachgewiesen, dessen Atmung durch dieselbe energisch aktiviert wird.



Einen sehr wichtigen Beitrag zum Gärungsschema verdanken wir C. Neuberg, dem es gelang, bei einem nahen Abkömmling des dreiatomigen Zuckers durch Hefeenzyme eine glatte Vergärung bis zur Kohlensäure zu erzielen. Es ist dies die Brenztraubensäure, die durch ein Teilferment des Zymasekomplexes, die Carboxylase, in das eine Endprodukt der Hefegärung, Kohlensäure, und in Acetaldehyd verwandelt wird.

Wenn auch einstweilen Brenztraubensäure in den Gärungsgemischen noch nicht direkt nachweisbar war, so liegen doch interessante Beobachtungen vor, die auf eine besondere Bedeutung der Brenztraubensäure als Zwischenprodukt des Zuckerabbaus auch im tierischen Organismus hinweisen. Rona und Neukirch fanden nämlich, daß der überlebende Darm neben wenigen Zuckern mit sechs Kohlenstoffatomen nur noch Brenztraubensäure als Kraftquelle zu verwerten vermag. Nach Tschno-

rutzky und Meyer zersetzt Preßsaft aus Leber und Muskelgewebe Brenztraubensäure, ferner erwies sich letztere bei Verfütterung an hungernde Tiere als Glykogenbildner.

Die Entstehung der Brenztraubensäure selbst könnte bei der alkoholischen Gärung über Methylglyoxal vor sich gehen bei gleichzeitiger Bildung von Brenztraubenalkohol. Der hierbei in Betracht kommende Vorgang, die Oxydation eines Aldehydmoleküls zur Säure bei gleichzeitiger Reduktion eines anderen zum entsprechenden Alkohol, entspräche der Cannizzaroschen Reaktion, einem Typus von Koppelungsvorgängen, der, wie bekannt, durch tierische Fermente beschleunigt werden kann.

Vom Methylglyoxal hinwiederum wäre leicht eine Brücke zur Milchsäure zu schlagen, eine lediglich durch Wasseraufnahme vor sich gehende chemische Umsetzung, die nach Beobachtungen von Neuberg und Dakin durch ein im Tierkörper vorhandenes Ferment, die Glyoxalase, eingeleitet werden kann.

Der Äthylalkohol schließlich, das zweite Endprodukt der Hefegärung, läßt sich von dem Spaltungsprodukt der Brenztraubensäure, dem Acetaldehyd, ableiten. In der Tat gelang es neuerdings Neuberg, Acetaldehyd in etwa 25 Proz. des theoretisch denkbaren Umfangs in Bindung an neutrale schwefligsaure Salze während des Gärungsvorganges nachzuweisen. Auch das schon lange als Zwischenprodukt vermutete Glycerin konnte einwandfrei in seiner Entstehung verfolgt werden, wobei gleichzeitig Essigsäure gebildet wird. Damit ist das umstehend angeführte Vergärungsschema bereits wieder überholt.

Ich glaubte, an diesem einstweilen noch schwer zu analysierenden, in vielen Punkten lediglich hypothetischen Gebiet der Gärungsvorgänge nicht vorübergehen zu dürfen. Soviel ist bereits heute mit Sicherheit zu übersehen, daß dabei eine ganze Kette von recht komplizierten Fermentprozessen sich gegenseitig ablösen. Andererseits sei aber auch nicht verschwiegen, daß wir bei zahlreichen in Frage kommenden Umwandlungen von entstehenden Zwischenprodukten über die fermentative Natur dieser Umsetzungen noch nichts näheres aussagen können.

Immerhin wurden durch die Erforschung dieser Verhältnisse auch unsere Kenntnisse des intermediären Kohlenhydratstoffwechsels schon so gefördert, daß auf diesem der experimentellen Forschung zugänglichen Wege noch weitere Aufklärung zu erwarten ist.

Wie im vorigen Kapitel schon erwähnt wurde, sprechen verschiedene experimentelle Belege dafür, daß gewisse unter anoxybiontischen Bedingungen auftretende Zwischenprodukte weiterhin unter Vermittlung der Oxydationsfermente bei Sauerstoffzutritt zu Kohlensäure und Wasser verbrannt werden können. Nur bei Sauerstoffmangel dürften sie sich als Milchsäure bzw. Alkohol im Gewebe anhäufen.

Dieser Mechanismus der Zuckerverbrennung, wobei das Zuckermolekül zuerst durch anaerobe Spaltung gelockert und der vollständige Abbau durch die in einer Sauerstoffatmosphäre wirksamen Oxydasen vollbracht wird, ist wenigstens für die pflanzlichen Atmungsvorgänge von

Palladin und seinen Schülern eingehend studiert und dürfte auch im Tierkörper höchstwahrscheinlich eine Rolle spielen. Palladin konnte in Untersuchungen an Pflanzen, deren Zellvitalität durch Erfrieren abgetötet war, folgende Fermentprozesse nachweisen. Wurden die aufgetauten Pflanzen in eine Wasserstoffatmosphäre gebracht, so war eine bestimmte Ausscheidung von Kohlensäure zu konstatieren, deren Bildung auf die Tätigkeit anaerober Atmungsenzyme zurückzuführen ist. Nach Aufhören dieser Kohlensäureentwickung konnte durch Behandlung mit einem Luftstrom noch eine weitere Kohlensäurebildung ausgelöst werden, die nunmehr einer Oxydation der beim anaeroben Prozeß gebildeten Produkte durch Oxydationsfermente ihre Entstehung verdankt.

Palladin unterscheidet neuerdings bei dem ganzen Vorgang eine Phase der rein katalytischen Abspaltung der Kohlensäure unter Sauerstoffabschluß, während späterhin bei Zutritt von Luftsauerstoff labiler als Zwischenprodukt entstandener Wasserstoff durch Oxydasen wegoxydiert wird. Auf die einzelnen von Palladin angenommenen einstweilen noch hypothetischen Umsetzungen will ich hier nicht eingehen. Von Interesse ist nur, daß es Wieland gelungen ist, bei einer bestimmten Versuchsanordnung und völligem Abschluß von Sauerstoff ohne Anwendung höherer Temperaturen als 40° Traubenzucker unter reichlicher Bildung von Kohlensäure abzubauen. Als Katalysator eignen sich dabei in gleicher Weise Palladiumschwarz wie lebende und abgetötete Essigsäurebakterien. Der dabei gefundene eigenartige Reaktionsmodus könnte auch beim Abbau des Zuckers im tierischen Organismus in Betracht kommen.

Palladin selbst vertritt heute den Standpunkt, daß der Zuckerverbrennung mannigfache Oxydoreduktionen vorausgehen, die zunächst das Gesamtmolekül soweit auflockern, daß Carboxylgruppen entstehen. An diesen würde dann das von Neuberg isolierte Ferment, die Carboxylase, angreifen. Nur auf diesem Wege entstünde die Kohlensäure, nicht, wie früher angenommen wurde, durch direkte Oxydation von Kohlenstoffatomen mittels atmosphärischen Sauerstoffs.

Im Stoffwechsel höherer Organismen sind die im ersten Stadium der Zuckerverbrennung etwa entstehenden Zwischenstufen natürlich schwer nachzuweisen. Doch dürfte die durch anaerobe Spaltung bedingte Lockerung der Moleküle im Verbrennungsmechanismus ganz allgemein eine wichtige Rolle spielen, worauf schon C. Voit mit folgendem Vergleich hingewiesen hat: Bei der Verbrennung des Holzes bilden sich durch Wärmezufuhr aus der organischen Substanz zunächst entzündliche Gase, was ohne Sauerstoffaufnahme geschieht. Erst wenn die Entzündungstemperatur dieser Gase erreicht ist, verbinden sie sich mit dem Luftsauerstoff unter Lichterscheinung. Dies ist erst das Stadium der eigentlichen Verbrennung. So können, wie für den Zucker wahrscheinlich gemacht, vielleicht auch noch andere einfache Bausteine im tierischen Organismus zunächst eine anaerobe Spaltung erfahren, bevor sie dann mit Hilfe der Oxydationsfermente vollkommen in ihre Endprodukte zerlegt werden.

4. Synthetische Prozesse.

Neben den Spaltungsvorgängen spielen im tierischen Organismus aber auch Synthesen eine bedeutende Rolle. So finden wir die im Darmkanal bei der Hydrolyse des Fettes entstandenen Spaltprodukte auf ihrem Resorptionsweg in der Darmschleimhaut schon wieder zu Fett vereinigt. Die Leber ist befähigt, den resorbierten Traubenzucker zu Glykogen zu kondensieren und als Depotstoff zu speichern, der je nach Bedarf durch fermentativen Abbau wieder mobilisiert wird. Neben derartigen bei der Ablagerung von Depotstoffen stattfindenden Synthesen finden natürlich synthetische Prozesse ständig auch beim Aufbau der eigentlichen Zellsubstanzen statt.

Sind alle diese synthetischen Vorgänge auf Fermentwirkungen zurückzuführen? Ein zwingender Beweis dafür ist bisher nicht zu erbringen. Es ist aber zu bedenken, daß gerade auf diesem Gebiet die Verhältnisse für experimentelle Untersuchungen in vitro äußerst ungünstig liegen, da wir ja die Bedingungen des Zellebens nachzuahmen nicht imstande sind. Die von uns an früherer Stelle schon entwickelte allgemein geteilte Anschauung, wonach bei der Fermentwirkung chemische Gleichgewichtszustände eine Rolle spielen, fordert als theoretisches Postulat schon die Möglichkeit einer Reversibilität solcher Prozesse.

Derartige Vorgänge würden etwa so vor sich gehen können, daß sich zwei Substanzen zu ester- und ätherartigen Verbindungen unter Wasseraustritt vereinigen. Wie Bayliss hervorhebt, liegt nun bei der Untersuchung in vitro in Gegenwart eines Überschusses von Wasser das Gleichgewicht gewöhnlich fast ganz auf der Seite der Hydrolyse. Bemerkenswerterweise findet durch Fermente niemals, wie bei der Säurehydrolyse, eine vollständige Hydrolysierung statt. So ist für die Invertinwirkung auf Rohrzucker der Gleichgewichtszustand erreicht, wenn 99 Proz. des Rohrzuckers hydrolysiert ist. Bei Mischung der Spaltprodukte Glukose und Fruktose kann hinwiederum durch das gleiche Enzym Invertin eine synthetische Rohrzuckerbildung bis zur Konzentration von 1 Proz. stattfinden. Es sind dies zwar nur geringe Mengen; doch ist zu berücksichtigen, daß ja unter den Verhältnissen des Tierkörpers auf ähnliche Weise synthetisch gebildete Stoffe durch Diffusion aus dem Wirkungsbereich des Fermentprozesses entfernt oder wie im Falle der Glykogenbildung in unlöslicher Form aufgespeichert werden und somit der synthetische Vorgang auch bei geringer Reaktionsgeschwindigkeit auf diese Weise ständig weiter unterhalten werden kann. Derartige reversible Prozesse sind in den verschiedensten Organen anzunehmen: Die Niere bildet und spaltet Hippursäure, die Leber desgleichen Harnstoff, stapelt Traubenzucker als Glykogen auf und zerlegt Glykogen im Bedarfsfall wieder in Traubenzucker. In der Tat soll nach Abelous und Ribaut durch Nierenextrakt Hippursäure synthetisch aus Glykokoll und Benzylalkohol gebildet werden.

Wie verschiedene Autoren, Löwi, Henriques und Hansen, Abderhalden und seine Mitarbeiter, in schönen Untersuchungen ge-

zeigt haben, können Tiere im Stickstoffgleichgewicht gehalten werden, wenn sie mit den Produkten der fermentativen Eiweißspaltung gefüttert werden. Dagegen sollen die durch Säurehydrolyse gewonnenen Abbauprodukte dazu weniger geeignet sein. Leathes weist darauf hin, daß wohl durch Säurehydrolyse Verkettungen gewisser Gruppen gelöst werden, die notwendig erhalten bleiben müssen, wenn eine Proteinsynthese wieder stattfinden soll. Auf Grund solcher Beobachtungen neigte man immer mehr der Ansicht zu, hydrolytische Spaltung und Synthese als durch das gleiche Agens bewirkt anzusehen.

Welche durch Fermentwirkungen hervorzurufende Synthesen sind uns bisher bekannt? Wir kennen Fermente, sogenannte Lipasen, die die Ester niederer Fettsäuren, z. B. Äthylbutyrat zerlegen. Kastle und Loevenhart konnten nun zeigen, daß sich auch der umgekehrte Vorgang einer Synthese der Spaltungsprodukte Äthylalkohol und Buttersäure bei gewöhnlicher Temperatur durch lipasehaltigen Pankreasextrakt realisieren läßt. Die Esterbildung macht sich schon durch den charakteristischen Estergeruch bemerkbar. Analog wurde auch synthetische Bildung höherer Glycerinester beobachtet (Hanriot, Pottevien). Aus der Darmschleimhaut des Schweines, aus der Leber, also aus Organen, in denen mit Sicherheit Fettsynthesen anzunehmen sind, konnte Loevenhart synthetisch wirkende Lipasen darstellen. Hamsick erzielte durch Extrakte der Darmschleimhaut verschiedener Tiere unter antiseptischen Kautelen eine Vereinigung von Ölsäure mit Glycerin in der Menge von 11 bis 28 Proz.

Weniger einfach liegen die Verhältnisse bei den bisher festgestellten Kohlenhydratsynthesen. So war maltasehaltige Hefe imstande, Glukose zu synthetisieren. Es entstand aber nicht Maltose, sondern die isomere Isomaltose. Ähnliche Befunde veranlaßten F. Armstrong zu der Annahme, daß ein Enzym nur jene Stoffe zur Synthese bringt, die es nicht zu hydrolysieren vermag. Entsprechend vertreten auch andere Autoren wie Rosenthaler, Euler die Existenz spezieller nur synthetisch wirkender Fermente. Euler schreibt den normalen Antifermenten synthetische Fähigkeiten zu, basierend auf einer Beobachtung von Beitzke und Neuberg, wonach durch Immunisierung eines Kaninchens mit Emulsin erhaltenes Antiemulsin Traubenzucker zu Disachariden aufzubauen vermag. Doch erscheinen diese Befunde noch nicht hinreichend geklärt. Auch bietet die Annahme eigener synthetischer Fermente entsprechend unseren Ausführungen über die Reversibilität der Fermentprozesse große theoretische Schwierigkeiten. Bayliss bestreitet übrigens auch die experimentelle Grundlage derartiger theoretischer Schlußfolgerungen. Er führt die Bildung von Isomaltose auf die Anwesenheit von Emulsin in den Hefeextrakten zurück, ein Enzym, das auch Körper von der Struktur der Isomaltose zu hydrolysieren vermag. Es besteht also einstweilen wohl die Annahme von Bayliss noch zu Recht, daß Enzyme keine anderen Stoffe auf synthetischem Wege bilden, als die, die sie auch zu hydrolysieren vermögen.

Auf dem Gebiet der Fermentsynthese von Eiweißstoffen sind unsere

Kenntnisse heute noch recht dürftige. Hierher gehört vielleicht die von Danilewski und seinen Schülern beobachtete sogenannte Plasteinbildung. Labferment sowie Extrakte aus Darm und Pankreas bewirken nämlich in konzentrierten Lösungen löslicher peptischer Verdauungsprodukte Niederschlagsbildungen. Je günstiger man die Bedingungen für synthetische Prozesse durch Anwendung einer möglichst konzentrierten Lösung gestaltet, desto größere Mengen eiweißähnlicher Produkte lassen sich gewinnen. Doch ist das gebildete Eiweiß nicht ganz mit dem ursprünglichen Eiweiß identisch, was bei der Kompliziertheit der Verhältnisse auch nicht zu verwundern ist. Auch Taylors Beobachtungen mögen hier Erwähnung finden. Dieser Autor ließ proteolytische Leberfermente einer kalifornischen Muschel auf die Spaltprodukte eines Protamins monatelang einwirken, und will dabei eine Substanz erhalten haben, die in ihren Eigenschaften dem ursprünglich hydrolysierten Protamin entsprach. Versuche von Abderhalden und Rona, durch organfermenthaltige Preßsäfte eine Synthese der Aminosäuren zu Polypeptiden demonstrieren zu können, hatten zunächst ein negatives Ergebnis.

Erst neuerdings ist es Abderhalden gelungen, durch monatelanges Digerieren von Organmazerationssäften und Aminosäuregemischen unter Ausschluß bakterieller Einwirkungen synthetische Vorgänge im Sinne einer Bildung hoher molekularer Verbindungen wahrscheinlich zu machen. Eine Isolierung wohldefinierbarer Produkte war zwar nicht möglich, aber indirekt konnte eine Bildung von Polypeptiden, Peptonen und Eiweißstoffen aus einfachen Aminosäuren auf diesem Wege erschlossen werden. Bemerkenswert ist, daß dieses Resultat nur zu erzielen war, wenn im Versuch die aus Organen eigens dargestellten Aminosäurengemische mit dem entsprechenden Mazerationssaft vom gleichen Organ vereinigt wurden, ein Beweis mehr für die streng spezifische Wirkung der Zellfermente.

Die weitgehende Abhängigkeit des Auftretens hydrolytischer Prozesse einerseits und synthetischer Prozesse andererseits von der jeweiligen Reaktion des Mediums geht aus Untersuchungen von Iwanoff hervor. Es läßt sich nämlich in gewissen Stadien der Hefeautolyse durch Änderung der Reaktion der Digestionsflüssigkeit nach der alkalischen Seite hin eine Umkehr der bisherigen Spaltung von Eiweißbestandteilen in Eiweißsynthese unter Mitwirkung der gleichen Peptasen erzielen. Bei der schwach alkalischen Reaktion des Protoplasmas lebender Zellen dürften deshalb ganz allgemein synthetische Prozesse bessere Bedingungen finden, als es im Reagensglasversuch mit dem Zellsaft absterbender Gewebe der Fall ist, dessen schwach saure Reaktion bekanntlich Eiweißspaltungsprozesse begünstigt.

Unsere Kenntnisse der synthetischen Fermentwirkungen sind, wie wir zusammenfassend zugeben müssen, einstweilen noch recht bescheidene, was vor allem auch, wie schon erwähnt, mit den besonderen Schwierigkeiten, die Verhältnisse in vivo auch im Reagensglasversuch nachzuahmen, zusammenhängen dürfte.

II. Spezieller Teil.

1. Eiweißstoffwechsel.

Die dem tierischen Organismus mit der Nahrung zugeführten Eiweißstoffe erfahren im Verdauungstraktus, wie wir mit Sicherheit aussagen können, eine tiefgreifende Umwandlung. In den letzten Dezennien haben unsere Kenntnisse auf dem Gebiet der Fermentwirkung der Verdauungssäfte namentlich dank der von der Pawlowschen Schule verbesserten Methodik der Anlegung von Magen-Darmfisteln und der Cohnheimschen Entdeckung des Erepsins eine große Bereicherung erfahren. Wir wissen nunmehr, daß normalerweise die drei verschiedenen eiweißspaltenden Fermente: das Pepsin, Trypsin und Erepsin, aufeinander abgestimmt einen stufenweisen Abbau der Nahrungsproteine herbeiführen, wobei als Endprodukte in überwiegender Menge die einfachen Bausteine des Eiweißes, die Aminosäuren, entstehen.

Zunächst unterliegen die aufgenommenen Eiweißsubstanzen der Einwirkung des von der Magenschleimhaut abgesonderten Pepsins. Bekanntlich sind die Produktionsstätten des Pepsins die sogenannten Hauptzellen des Fundus- und Pylorusteils. Auch die Brunnerschen Drüsen des Anfangsteils des Duodenums sondern Pepsin ab. Daneben wird im Magen die Salzsäure von den Belegzellen geliefert, die sich im Fundusteil vorfinden. Die Magensaftsekretion wird auf nervösem und chemischem Wege beeinflußt, eine Magensekretion ohne Reiz ist als pathologisch anzusehen. Der Gehalt der Magenschleimhaut an Enzymsubstanz nimmt, wie wir aus Untersuchungen von Grützner wissen, während der Sekretion ab. In den Magendrüsen findet sich das Pepsin in einer inaktiven Form als Pepsinogen, das resistenter gegen Alkali und Kohlensäure ist als das fertige Pepsin. Die Umwandlung zu Pepsin ist eine der wichtigen Funktionen der Magensalzsäure. Dieselbe bewirkt auch eine Quellung des Fibrins und des Kollagens der Bindegewebsfibrillen, die dadurch der Wirkung der Verdauungsfermente zugänglicher werden (Kühne und Ewald). Die Pepsinverdauung ist durch zwei Momente charakterisiert. Durch die Wirkung bei saurer Reaktion — das Optimum liegt bei einer H'-Ionenkonzentration von 10^{-2} — und durch die begrenzte Spaltungsfähigkeit des Eiweißkomplexes. Die Pepsinverdauung setzt nämlich keine Aminosäuren frei. Gegenteilige Befunde sind, soweit sie auf Untersuchungen mit Magenschleimhautextrakten beruhen, wahrscheinlich auf Interferenz von autolytischen Gewebsfermenten zurückzuführen.

Das Pepsin ist ein proteolytisches Ferment im eigentlichen Sinne des Wortes, das den Eiweißkern angreift, und zwar setzt die Spaltung des Eiweißkomplexes offenbar an einem anderen Punkte ein wie bei der Trypsinwirkung. Vorherige Pepsinverdauung hat eine energischere Trypsinverdauung zur Folge (E. Fischer und Abderhalden, Oppenheimer und Aron). Ja Stoffe wie frisches Eierklar, Serumeiweiß, rohes Bindegewebe, Leim sind für den Pankreassaft ohne vorherige

Umwandlung durch Pepsinsalzsäure so gut wie unverdaulich. Darauf beruht auch die klinische Erfahrung, daß bei mangelnder Magensaftabsonderung rohes Bindegewebe teilweise oder quantitativ in den Faeces wieder nachweisbar ist (Bindegewebslienterie A. Schmidt und Straßburgers.

Die Hauptwirkung des Magensaftes besteht in einer Überführung der genuinen Eiweißstoffe in eine lösliche, für die anderen Verdauungssäfte leichter angreifbare Form unter Bildungen der sogenannten Albumosen und Peptone. Darunter verstehen wir nach unseren heutigen Kenntnissen der Natur der Eiweißabbauprodukte eine komplizierte Mischung von Polypeptiden, ohne mit dieser Bezeichnung einen bestimmten chemischen Begriff zu verbinden. Das Temperaturoptimum der Pepsinwirkung ist bei 30°. Nach London ist die Verdauungskraft des Magensaftes am größten für Gelatine und Fleisch: Es werden davon bis — 98,7 Proz. bzw. 90,5 Proz. verflüssigt, von Serumeiweiß und Eiereiweiß nur — 55,7 Proz. bzw. 83,8 Proz. In Übereinstimmung mit früheren Befunden von Ewald, Chittenden und Tobler fand London, daß der größte Teil der Proteine als Albumosen gelöst wird. 80 bis 85 Proz. der aufgenommenen Eiweißstoffe werden in einen gelösten Zustand mit einem Albumosengehalt von 60 Proz. übergeführt, bevor sie den Fermenten des Dünndarms zur Weiterverarbeitung übergeben werden.

Bindegewebe unterliegt durch Absorption von Pepsinsalzsäure, wie Cohnheim und Baumstark sowie Abderhalden nachweisen konnten, auch noch im Darm einer weiteren Verdauung. Aminosäuren entstehen beim Pepsinabbau nicht, auch synthetische Polypeptide werden nach E. Fischer und Abderhalden von Pepsin nicht gespalten. Wie schon erwähnt, zieht ein Versiegen der Magensaftsekretion unter Umständen erhebliche Störungen der Bindegewebsverdauung und damit verbunden auch mangelhafte Ausnutzung des Muskelfleisches nach sich. Doch ist die Magenverdauung, wie auch die allerdings nur in geringer Anzahl am Menschen ausgeführten totalen Magenresektionen beweisen, nicht unentbehrlich.

Daneben wird durch das mit dem Magensaft abgesonderte Labferment, auch Chymase genannt, Milch koaguliert. Diese labende Wirkung, beruhend auf einer Überführung des Caseins in Paracasein, kommt ebenso dem Pankreas und sämtlichen proteolytischen Organfermenten zu. Untersuchungen, die von der Pawlowschen Schule ihren Ausgang nahmen, ließen daran denken, daß Pepsin und Lab identische Fermente seien, die sowohl proteolytisch wie koagulierend wirken können. Die erstere Funktion sollte nach der Auffassung von L. Michaelis von der elektrolytischen Dissoziation der Fermente dem Kation, die zweite dem Anion zukommen. Eine Trennung der beiden ergophoren Atomgruppen Pepsin und Lab ist allerdings noch nicht gelungen. Das verschiedene Wirkungsoptimum, das beim Labferment einer viel schwächeren saueren Reaktion als beim Pepsin entspricht, läßt die Identität eher zweifelhaft erscheinen. Da die Verdauung ge-

labter und ungelabter Milch keinen Unterschied aufweist (Lindemann, Zuntz), beruht die Zweckmäßigkeit des Labungsvorgangs vielleicht nur darin, daß dadurch der Darm von einer plötzlichen Überschwemmung mit Milchcasein verschont bleibt.

Den weiteren Abbau der gelösten Eiweißstoffe zu kristallinischen Spaltprodukten vollführen die Fermente des Pankreassaftes und der Darmschleimhaut. Die Absonderung des Pankreassaftes wird auf nervösem und, wie die interessanten Beobachtungen von Starling und Bayliss ergeben haben, auch auf humoralem Wege reguliert. Der ins Duodenum gelangende saure Mageninhalt bewirkt eine Aktivierung eines in der Darmschleimhaut vorhandenen Stoffes, des sogenannten Prosekretins, zu Sekretin. Auf dem Blutweg dem Pankreas zugeführt, löst das von Starling und Bayliss zu den „Hormonen" gerechnete Sekretin die Pankreassekretion aus. Das Sekretin hat nicht Fermentcharakter, ist in 90 Proz. Alkohol löslich, langsam dialysabel und wirkt streng spezifisch auf das Pankreas. Das Trypsin selbst (von Kühne zuerst nachgewiesen) ist in der Drüse in einem inaktiven Zustand analog dem Propepsin als Trypsinogen vorhanden und erfährt seine Aktivierung erst durch die Enterokinase des Darmsaftes. Auch die Enterokinase, die von Pawlow im Darm des Hundes, der Katze und des Menschen nachgewiesen wurde, zeigt ihrem chemischen Verhalten nach eine Verwandtschaft mit den Körpern der inneren Sekretion. Bemerkenswert erscheint, daß die Enterokinase nicht immer im Darmsaft vorhanden sein soll, sondern nur dann abgesondert wird, wenn Trypsinogen mit der Darmschleimhaut in Berührung kommt.

Die Anschauung von der einheitlichen Zusammensetzung des Trypsins kann als erschüttert gelten. Zwar konnte die von Pollack behauptete Selbständigkeit einer spezifischen leimspaltenden Wirkung, die er einem Glutinase bezeichneten Ferment zuschreibt, nicht aufrechterhalten werden. Doch sprechen verschiedene Untersuchungen (Gläßner, E. Zuntz, Schäffer und Terroine) dafür, daß auch im reinen Pankreassaft neben der den Eiweißkern angreifenden Tryptase ein weiteres Ferment von Erepsincharakter, eine Peptase, vorhanden ist, das befähigt ist, Peptidbindungen zu lösen. Das Optimum der Trypsinwirkung liegt bei einer schwach alkalischen Reaktion entsprechend einer H'-Ionenkonzentration von 10^{-6} (L. Michaelis und Davidsohn). Im Gegensatz zur Pepsinwirkung zeichnet sich das Trypsinferment dadurch aus, daß es sehr schnell eine Abspaltung von Aminosäuren, vor allem von Tyrosin, bewirkt, somit an einer anderen Stelle des Eiweißkernes angreift. Es wird so auch verständlich, daß bei der Pepsinverdauung mehr Ammoniak entsteht als bei der Trypsineinwirkung. Ebenso wie die Trypsinverdauung nach vorheriger Pepsineinwirkung eine energischere ist, übt Pepsin auf trypsinverdautes Eiweiß noch eine weitere Spaltwirkung aus (Henriques). Es ist also zu einem tiefgreifenden Abbau des Proteinmoleküls ein inniges Zusammenarbeiten der beiden Fermente erwünscht. Eine aus dem Salkowskischen Laboratorium erschienene Arbeit von Gertrud Bostock bestätigt ebenfalls die Unter-

schiede der peptischen und tryptischen Verdauung, die andererseits auch wieder für den autolytischen Eiweißabbau und die Säurehydrolyse der Eiweißstoffe bestehen. Das Bild der Stickstoffverteilung ist nämlich am Ende der Verdauung ein recht verschiedenes. Man vermutet, daß das Proteinmolekül zwei Gruppen enthält, wovon die eine sehr leicht, die andere sehr schwer von Trypsin angegriffen wird („trypsinresistenter Komplex"). Von Interesse ist auch, daß Studien über den Einfluß von Alkali auf die Pankreasverdauung von Fibrin zeigten, daß die proteinlösende Kraft des Trypsins von der proteinspaltenden zu trennen ist. Trypsin spaltet nach E. Fischer und Abderhalden auch einige synthetische Polypeptide, an deren Aufbau die in der Natur vorkommenden Aminosäuren beteiligt sind. Ob derartige Verbindungen durch Trypsin angegriffen werden, ist ganz von ihrer Struktur abhängig. Razemkörper werden asymmetrisch gespalten.

Immerhin wird ein noch beträchtlicher Teil des Eiweißes durch Pepsin-Trypsinverdauung allein nicht bis zu den letzten Abbaustufen, den Aminosäuren, abgebaut. Diese trypsinresistenten Eiweißbruchstücke bestehen vermutlich aus Verbindungen von Aminosäuren, den sogenannten Polypeptiden, deren restlose Aufspaltung erst das von Cohnheim entdeckte peptidspaltende Ferment des Darmsaftes, das Erepsin, bewirkt. Nach Henriques wird z. B. Hühnereiweiß von Pepsin + Trypsin maximal nur bis zu 63 Proz. zu Aminosäuren gespalten, 37 Proz. der Spaltprodukte sind am Schluß der Verdauung noch in Peptidbindung vorhanden. Lange Zeit war es mit großen Schwierigkeiten verbunden, die sezernierten proteolytischen Fermente des Darmsaftes von den in der Darmschleimhaut intracellulär vorhandenen zu trennen. Es ist ja klar, daß bei der großen Bedeutung des Dünndarms für die Resorption auch intracelluläre Fermente noch hätten eiweißspaltende Wirkungen ausüben können. Inzwischen ist aber mit Sicherheit festgestellt, daß das Erepsin zum Teil wenigstens als ein ins Darmlumen sezerniertes Verdauungsferment zur Wirkung gelangt. Das Erepsin ist nach den Untersuchungen Cohnheims dadurch charakterisiert, daß es außer Casein, Protaminen und Histonen genuines nicht vorverdautes Nahrungseiweiß nicht angreifen kann, dagegen Komplexe wie Peptone und Polypeptide fast restlos bis zu den einfachsten kristallinischen Eiweißbausteinen weiter spaltet. Sein Reaktionsoptimum liegt bei etwas schwächerer alkalischer Reaktion als das des Trypsins.

Als weiteres eiweißspaltendes, allerdings im Darmsekret bisher nicht mit Sicherheit nachgewiesenes Ferment sei noch die von Kossel und Dakin zuerst beschriebene Arginase erwähnt. Dieselbe findet sich in den verschiedensten inneren Organen, in der Leber, Niere, Thymus, Muskel, sicherlich auch in der Darmschleimhaut. Befunde von Kutscher und Seemann, nach denen das Arginin unter den Eiweißbruchstücken im Darmkanal nur in auffallend geringer Menge vorhanden ist, lassen vermuten, daß die Arginase auch ins Darmlumen sezerniert wird. Wir begegnen hier einem von den bisherigen, proteinspaltenden Fermenten ganz verschiedenen Typus. Während z. B. das Trypsin wie

die Säurehydrolyse den Eiweißkern an der Stelle spaltet, wo die Aminosäuren als Säureamide nach dem Schema —CO—NH miteinander verkoppelt sind, setzt die Wirkung der Arginase an einer ganz anderen Atomverkettung des Eiweißmoleküls ein, an der im Arginin vorhandenen Imidogruppe, die von Trypsin und Erepsin nicht angegriffen wird. Man könnte demnach die proteolytischen Fermente in amidolytische und imidolytische sondern. Bei der Spaltung des Arginins durch die Arginase entsteht Ornithin und Harnstoff, womit wir über eine Quelle der Harnstoffbildung aufgeklärt sind.

Schließlich können zwar nicht aktive Eiweißkörper, dagegen Peptone und Albumosen unter Einwirkung fäulniserregender Darmbakterien weiter gespalten werden. Aus den aromatischen Gruppen des Eiweißes entsteht dabei Indol, Skalol und Phenol.

Wenn wir kurz noch den Einfluß gestörter Pankreassekretion auf die Ausnützung der Eiweißstoffe erwähnen wollen, so ist es nach Rosenberg von Bedeutung, ob bei intakter Drüse nur die Ausführungsgänge unterbunden werden oder ob die Drüse völlig exstirpiert oder funktionsunfähig geworden ist. In letzterem Falle besteht eine sehr beträchtliche Störung in der Eiweißverdauung. Die Muskelfasern werden vom Magensaft nur unvollkommen verdaut (Pawlow, A. Schmidt), vom Pankreastrypsin leicht gelöst. Es gibt uns daher nach Schmidt die Menge der in den Faeces wiedergefundenen Muskelfasern einen gewissen Anhaltspunkt, ob mit einem Ausfall der Pankreasfunktion zu rechnen ist.

Es erhebt sich nun die äußerst wichtige Frage: Wieweit muß der fermentative Eiweißabbau im Darmkanal gehen, um den Zwecken der Resorption vollauf zu genügen? Können auch native Eiweißkörper in wässeriger Lösung im Darmkanal aufgesaugt werden? Bei Überschwemmung des Darmkanals mit roher Milch, rohen Eiern und Serumeiweiß sind diese Stoffe mittels der Präzipitinreaktion im Blut nachzuweisen. Das Nahrungseiweiß hat also in diesen Fällen nicht ganz tiefgreifende Veränderungen erfahren, da wir ja mit Hilfe von biologischen Methoden seine Artfremdheit noch aufdecken können. Ob derartiges körperfremdes Eiweiß im Stoffwechsel auch nur zum Teil verwertet wird, ist sehr zweifelhaft. Sehr eingehende Untersuchungen von Friedemann und Isaac u. a. ergaben nur eine ganz geringfügige Ausnützung von parenteral eingeführtem Eiweiß; am besten wurde noch arteigenes Blutserum verwertet. Der größte Teil wird aber bald wieder durch die Nieren unverändert ausgeschieden. Praktisch dürfte jedenfalls die Resorption von nativen Eiweißkörpern keine irgendwie nennenswerte Rolle spielen.

Lange Zeit glaubte man annehmen zu dürfen, daß die Eiweißstoffe zum größten Teil als Albumosen und Peptone von der Darmschleimhaut aufgenommen werden, also in einer Zusammensetzung, die von dem ursprünglichen Eiweiß weniger differiert als die bei der weiteren Spaltung auftretenden letzten Bausteine. Eine Stütze dieser Auffassung war die Beobachtung Hofmeisters, der mit der Darmschleimhaut in

Berührung gebrachte Peptone verschwinden sah. Die Giftigkeit der Albumosen und Peptone, sowie die Erfahrung Neumeisters, daß unter Umgehung des Darmkanals eingeführte Peptone und Albumosen unverwertet durch die Nieren und den Darm wieder ausgeschieden werden, machten es aber nicht wahrscheinlich, daß die Resorption der Eiweißkörper in größerem Umfang in dieser Form vor sich gehe. Völlig wurden dieser Annahme aber erst die experimentellen Grundlagen durch die Entdeckung des Erepsins von Cohnheim entzogen, da nunmehr die Folgerung berechtigt erschien, daß es sich in Hofmeisters Versuch ebensogut um eine Spaltung wie um eine Resorption von Pepton gehandelt haben konnte.

Heute steht man nunmehr allgemein auf dem Standpunkt, daß das Eiweiß zum allergrößten Teil bis zu den Aminosäuren abgebaut und in dieser Form auch resorbiert wird. Diese bereits von Kutscher und Seemann, die erhebliche Mengen von Aminosäuren im Darminhalt nachwiesen, vertretene Ansicht wurde durch verschiedene, wenn auch mehr indirekt beweiskräftige experimentelle Beobachtungen sehr wahrscheinlich gemacht. Als erster versuchte O. Loewi die Frage zu lösen, ob ein Tier allein durch Verabreichung von Eiweißabbauprodukten im Stickstoffgleichgewicht gehalten werden könne. Es zeigte sich dabei, daß sich mit derselben nach Stickstoff berechneten Menge des Eiweiß auch in der Form von einfachen Abbauprodukten vollkommenes Stickstoffgleichgewicht erzielen ließ. Diese Versuche wurden in großem Maßstab und vielfach variiert namentlich von Abderhalden und Rona fortgeführt und ergaben das eindeutige Resultat, daß die Verfütterung der zum Aufbau des Körpereiweißes notwendigen Bruchstücke zur Aufrechterhaltung des tierischen Eiweißbestandes genügen. In manchen Versuchen ließ sich sogar ein nicht unbeträchtlicher Ansatz erzielen. Wurden bestimmte Bausteine des Eiweiß, z. B. Tryptophan, weggelassen, so war das Gemisch der Abbauprodukte nicht ausreichend. Darauf beruht wohl auch die Minderwertigkeit des Leims, der nur als Eiweißsparer, nicht als Eiweißersatz in Betracht kommt, wahrscheinlich weil ihm Tyrosin und Tryptophan als Bausteine fehlen und auch Phenylamin nur gering vertreten ist. Selbst in der Zeit des Wachstums, bei einer trächtigen Hündin, und während der Laktation gelang es Abderhalden, durch abgebautes Eiweiß den Eiweißbedarf wenigstens eine Zeitlang zu decken. Nicht nur durch Fermentbehandlung, sondern auch durch noch weitergehende Säurehydrolyse gewonnene Abbauprodukte haben sich in einigen Fällen als brauchbar erwiesen, Stickstoffgleichgewicht bzw. positive Stickstoffbilanz herbeizuführen. Die praktischen Konsequenzen dieser Tatsachen wurden von Abderhalden gezogen, indem er für klinische Zwecke ein fast ganz aus vorverdautem Fleisch bestehendes Präparat, das „Erepton“, zur rektalen Ernährung empfahl.

Wenn wir nunmehr annehmen dürfen, daß die Hauptmasse der Eiweißkörper als Aminosäure zur Resorption gelangt, bietet sich als weiteres Problem die Frage, wie die resorbierten Aminosäuren weiter verarbeitet werden. Werden dieselben etwa wie der Zucker mit dem

Blutstrom in die Organe gebracht und erfahren dort eine weitere fermentative Umwandlung, indem sie zum Aufbau von Zelleiweiß Verwertung finden, in irgendeiner Form deponiert oder bis zu den Endprodukten weiter verbrannt werden, oder findet bereits in der Darmwand wieder eine Rückverwandlung von Eiweiß analog der Fettsynthese aus Glyzerin und Fettsäuren statt. Hofmeister vertritt letztere Anschauung, wenn er annimmt, daß die heterogenen Spaltprodukte des Nahrungseiweißes in der Darmwand zunächst eine Umwandlung zu indifferentem Körpereiweiß erfahren. Aus diesem Plasmaeiweiß bestritten erst wieder die einzelnen Organe durch fermentativen Abbau und Aufbau im Bedarfsfall ihr spezifisches Organeiweiß. Es ist einleuchtend, daß man sich vielfach bemühte, experimentelle Stützen für die weit einfachere erste Anschauung zu bringen.

Lange scheiterten alle Bemühungen, einen vermehrten Aminosäuregehalt des Blutes während der Verdauung nachzuweisen, was ja auch nicht zu verwundern ist, wenn man bedenkt, daß die Resorption ganz allmählich vor sich geht und die resorbierten Stoffe nur in großer Verdünnung in der Blutflüssigkeit auzutreffen sind. Bei einem Wirbellosen, dem Oktopus, gelang Cohnheim bereits vor längerer Zeit der Nachweis eines Übertritts von Aminosäure aus dem Darm ins Blut. Van Slyke und Meyer haben inzwischen in neueren Untersuchungen nach Fleischnahrung eine Steigerung des Wertes des Aminosäurestickstoffs im Blutserum festgestellt. Intravenös injizierte Aminosäuren wurden rasch von den Geweben absorbiert, wodurch auch erklärt ist, daß es niemals zu einer großen Anhäufung von Aminosäuren im Blut kommen kann. Mittels direkter Methoden wurden ferner von Abel und jüngst von Abderhalden durch sinnreiche Verfahren auch unter normalen Verhältnissen im Blut von Schlachttieren während der Verdauung Aminosäuren nachgewiesen. Diese Befunde sind geeignet, die Lehre von der Synthese der Aminosäuren in der Darmwand zu erschüttern. Damit stimmen auch Ronas Resultate überein, dem es nicht gelang, bei der Versuchsanordnung mit überlebendem Darm aus Aminosäuren Eiweißkörper bzw. Polypeptide zu synthetisieren, sowie die Versuche von Buglia, der durch intravenöse Injektion von Aminosäuren Hunde im Stickstoffgleichgewicht halten konnte. Es dürfte also nach dem heutigen Stand unserer Kenntnisse am wahrscheinlichsten sein, daß der größte Teil der resorbierten Aminosäuren erst in den Organen zum Aufbau des Organeiweißes verwendet, deponiert oder total verbrannt wird.

Damit haben wir das Gebiet des intermediären Eiweißstoffwechsels betreten, dessen Studium aus leicht begreiflichen Gründen mit viel größeren Schwierigkeiten verknüpft ist, als der Einblick in die chemischen Vorgänge der fermentativen Umsetzungen im Verdauungstraktus. Wie schon Liebig und Hoppe-Seyler annahmen, vor allem aber Pflüger bewies, sind die Organe und in ihnen wiederum die Zellen die Hauptstätten der Stoffwechselprozesse. In den Zellen finden die fermentativen Vorgänge statt, die die weitere Umwandlung der mit der Nahrung aufgenommenen Eiweißspaltprodukte herbeiführen. Es wäre

hierfür irrelevant, ob bereits in der Darmschleimhaut — intracellulär — das abgebaute Nahrungseiweiß zu einem indifferenten Körpereiweiß aufgebaut wird und sich eine nochmalige Spaltung und Synthese in den einzelnen Organen wiederholt oder ob die resorbierten Aminosäuren direkt zum Aufbau des spezifischen Zelleiweißes Verwendung finden. Entsprechend der verschiedenartigen Funktion ist ja auch die Eiweißzusammensetzung der Organe, wie die Analyse ihrer Eiweißbausteine ergibt, eine sehr mannigfaltige. Wir müssen also jedenfalls komplizierte synthetische Prozesse zum Zwecke der Eiweißassimilation in den Körperzellen annehmen, an deren Ablauf sicherlich, wie wir bereits an früherer Stelle dargelegt haben, auch Fermente beteiligt sind. Nur sind wir noch weit entfernt, etwa mit Organextrakten derartige synthetische Prozesse im Reagenzglas ausführen zu können. Wahrscheinlich liegt dies in erster Linie daran, daß wir noch nicht in der Lage sind, die für Synthesen günstigsten Bedingungen zu schaffen; ferner dürften die in diesem Sinne wirksamen Organfermente auch sehr labiler Natur sein und im Experiment durch destruierende, abbauende Enzymwirkung verdeckt werden. Schließlich sind ja für eine Synthese eines so komplizierten Moleküls wie des Zelleiweißes sicherlich verschiedene sich aneinander reihende Fermentprozesse Voraussetzung, deren Trennung erst durchführbar sein müßte, bevor wir hoffen dürfen, auch im Reagenzglas diese Verhältnisse nachzuahmen. Jacoby vertrat bereits die sehr plausible Anschauung, daß die nämlichen autolytischen Zellfermente, deren Beteiligung am proteolytischen Organabbau über jeden Zweifel erhaben ist, auch synthetische Funktionen erfüllen können. Dann wäre, wie noch zu erörtern ist, bei der weitgehenden Spezifität dieser Fermente die Spezifität des Zelleiweißes gut verständlich.

Über diese Fermentprozesse, die beim Abbau des Zelleiweißes von großer Bedeutung sein dürften, sind wir weit besser unterrichtet als über fermentative Eiweißsynthese. Die Grundlage bietet der von Salkowski 1890 entdeckte Vorgang der Autodigestion. Dabei handelt es sich um einen mit dem Zelltod einsetzenden Zerfall des gesamten Zellbestandes. Durch intracelluläre hydrolytische Fermente werden die Eiweißkörper, die Nucleinstoffe, die Fette, Kohlenhydrate und Phosphatide der Gewebszellen abgebaut. Man hat lange Zeit diesen im Reagenzglas nachweisbaren postmortalen Fermentprozessen nicht die weitgehende Bedeutung beigemessen, die ihnen in Wirklichkeit auch intra vitam zukommen dürfte. Jacoby, nach dessen Vorschlag wir diesen Vorgang mit dem inzwischen eingebürgerten Namen Autolyse bezeichnen, hat allerdings schon lange darauf hingewiesen, daß ganz analoge fermentative Prozesse sich auch im lebenden Organismus vollziehen und beim normalen Abbau des Zelleiweißes eine hervorragende Rolle spielen dürften. Selbstverständlich darf nicht vergessen werden, daß ja bei der Autolyse die Regulation der verschiedenen Fermentprozesse durch die lebende Zelle wegfällt, wir also bei der Selbstverdauung der Organe im Brutschrank ein verzerrtes, wie Conradi sich ausdrückt, „überlebensgroßes Bild“ von den im Körper verlaufenden Abbauvorgängen erhalten.

Es hat nun nicht an Stimmen gefehlt, die die Eigenart der intracellulären autolytischen Fermente bezweifelten. Die Einwände, es könne sich etwa um aus dem Pankreas verschlepptes Trypsinferment handeln, fanden ihre Widerlegung vor allem darin, daß vorausgegangene Pankreasexstirpation (Matthes, Wohlgemuth) den autolytischen Fermentprozeß nicht beeinflußte. Zudem ist das Optimum der autolytischen Fermentwirkung bei schwach saurer Reaktion, es entsteht im Gegensatz zur Trypsinwirkung viel Ammoniak. Peptone und Albumosen lassen sich unter den Abbauprodukten nicht nachweisen, was wohl auf die gleichzeitig vorhandenen Peptasen von Erepsincharakter zurückzuführen ist. Der Einwand Cohnheims, daß der autolytische Abbau durch in den Organen vorhandene Blutfermente bedingt sei, konnte ebenfalls mit Bestimmtheit zurückgewiesen werden (Preti, Bloch). Dies war von vornherein unwahrscheinlich, da ja das Blut selbst nur eine geringe Autolyse aufweist (Oker, Bloom, Schippers), das Blutserum sogar einen hemmenden Einfluß auf die Organautolyse ausübt (Baer und Löb). Schließlich ist der autolytische Gewebszerfall auch nicht auf die Tätigkeit von Bakterien und ihre Enzyme zu beziehen, da auch unter strengsten antiseptischen und aseptischen Kautelen unternommene beweiskräftige Untersuchungen vorliegen. Zudem konnte Lindemann zeigen, daß bei der Autolyse der Kaninchenleber die Kurve der Kohlensäureproduktion ganz abweicht von der bei der Entwicklung und dem Wachstum von Bakterien von Rubner beobachteten Gasentwicklung.

Somit ist der autolytische Eiweißzerfall ein Fermentprozeß sui generis und zurückzuführen auf die Wirkung authochtoner, intracellulärer eiweißspaltender Organenzyme. Schwiening gelang es, das autolytische Enzym von den Zellbestandteilen zu trennen, da er auch in mikroskopisch zellfreien Filtraten dieselben autolytischen Veränderungen beobachtete. Eine weitergehende Isolierung durch Aussalzen mit Ammoniumsulfat wurde von Jacoby ausgeführt.

Am besten studiert sind die autolytischen Fermente der Leber. doch finden sich dieselben ubiquitär in allen bisher untersuchten Organen, z. B. in den Muskeln (Salkowski), Lunge (Jacoby), Milz, Niere, Leukocyten, Lymphdrüsen (Hedin und Rowland), Placenta (Matthes), Ihre Wirkung auf fremdes der Autolysemischung zugesetztes Eiweiß ist im Gegensatz zur Pepsin- und Trypsinwirkung nur eine geringe, am besten wird das eigene Organeiweiß abgebaut. Diese von theoretischen Gesichtspunkten aus bedeutsame spezifische Einstellung auf das entsprechende Organeiweiß wurde zuerst in Versuchen von Jacoby nachgewiesen, der die Menge des bei der Lungengewebsautolyse entstehenden inkoagulablen Stickstoffs durch Zusatz von Lebersaft nicht vermehrt fand. Es wurde dabei zwar nicht mehr Eiweißkerngerüst gespalten, wohl aber war die Quantität der niederen Spaltungsprodukte vermehrt, indem die bei der Lungenautolyse auftretenden Albumosen durch peptolytische Leberenzyme noch weiter gespalten wurden. Die weitgehende Spezifität der Zellfermente wurde neuerdings von Abderhalden, Fodor und Schiff mit anderer Methodik bestätigt. Als Produkte der Auto-

lyse treten vor allem Aminosäuren auf. Schon Salkowski fand als am leichtesten nachweisbar Leucin und Tyrosin, mit der Zeit wurden fast sämtliche übrigen Aminosäuren nachgewiesen, mit Ausnahme des Arginins. Dieses Fehlen des Arginins hat offenbar seinen Grund in der frühzeitigen Spaltung durch die in den Geweben sehr verbreitete, von Kossel und Dakin entdeckte Arginase.

Es sind jetzt noch die verschiedenen Beobachtungen anzuführen, die das Vorkommen autolytischer Prozesse auch im lebenden Organismus wahrscheinlich machen. Jacoby wies darauf hin, daß intra vitam unter normalen Verhältnissen eine Anhäufung charakteristischer autolytischer Abbauprodukte in den Geweben nicht zu erwarten ist. Durch Unterbindung der Arteria hepatica und Vena portae, sowie durch Abschnüren eines kleinen Leberlappens gelang es dagegen Jacoby, in diesen außer Zirkulation gesetzten Gewebsabschnitten das Auftreten von Leucin und Tyrosin nachzuweisen. Jacoby führt weiterhin an, daß zum mindesten der hungernde Organismus Organeiweiß abbauen müsse, wobei eine Proteolyse des Zelleiweißes durch autolytische Organfermente anzunehmen sei. Diese theoretische Postulierung findet in neuesten Untersuchungen von van Slyke und Meyer ihre vollständige Bestätigung, wenn von ihnen berichtet wird, daß sich in den Geweben hungernder Tiere sogar etwas erhöhte Aminosäurewerte vorfinden. Die Autoren folgern daraus, daß die im Blut und den Organen nachgewiesenen Aminosäuren nicht nur als Zwischenstufen des Eiweißaufbaus, sondern auch als Zerfallsprodukte von Gewebsproteinen anzusehen sind. Desgleichen fand jüngst Abderhalden in Untersuchungen am hungernden Tier, daß das Blut höchstwahrscheinlich nie von Aminosäure frei ist. Interessant ist der von Hildebrand beschriebene Parallelismus zwischen der Funktion eines Organes und seinem Gehalt an autolytischem Ferment. Die Milchdrüse von nach der Geburt verstorbenen Frauen zeigte auf der Höhe ihrer Tätigkeit viel mehr aktives proteolytisches Ferment als die von nicht schwangeren Frauen. Schlesinger fand die autolytische Kraft des Lebergewebes von in atrophischem Zustand verstorbenen Kindern bedeutend herabgesetzt.

Erhellt aus diesen Beobachtungen die physiologische Bedeutung der autolytischen Organfermente, so illustrieren noch zahlreichere interessante Tatsachen die Rolle autolytischer Prozesse unter pathologischen Verhältnissen. Jacoby fand eine bedeutende Steigerung der Leberautolyse bei der Phosphorvergiftung, bei der bekanntermaßen ein erhöhter Eiweißzerfall auftritt. In der Phosphorleber ist auch Leucin und Tyrosin nachweisbar. Bei der akuten gelben Leberatrophie wurden von Neuberg und Richter im Blut enorme Mengen von Aminosäuren angetroffen. Dieselben dürften wohl in erster Linie auf den gesteigerten toxischen Eiweißzerfall des Lebergewebes zu beziehen sein. Carcinomatöse Organe zerfallen nach Petry besonders rasch autolytisch. Neuberg, Blumenthal und Wolff fanden im Tumorgewebe auch qualitativ veränderte Fermentwirkungen, indem Carcinomgewebe die Autolyse normaler Organe steigern soll. Es handelt sich also um eine

Einwirkung im Sinne der Heterolyse Jacobys. Interessant ist auch, daß die Beeinflussung des Stoffwechsels und des autolytischen Gewebszerfalls durch gewisse pharmakologische Agentien parallel geht. Für Phosphor wurden die Befunde Jacobys von Saxl bestätigt, indem er durch direkten Zusatz von Phosphor die Organautolyse verstärkte, ein umgekehrter Einfluß ist nach Untersuchungen von Laqueur durch Chinin zu erreichen, das ja auch intra vitam infolge einer Einschränkung des Eiweißumsatzes verminderte Stickstoffausscheidung hervorruft. Bekannt sind auch die wichtigen Untersuchungen Friedrich Müllers und Simons über die Bedeutung der autolytischen, aus den Leukocyten stammenden Fermente bei der Resorption des pneumonischen Lungeninfiltrats. In Übereinstimmung damit fand Guggenheimer im Blutserum von Pneumonikern während und nach der Krise, ferner häufig bei Resorption seröser Gelenkergüsse, also bei Prozessen, die sicherlich mit autolytischen Vorgängen zusammenhängen, auxoautolytische Substanzen, die im Gegensatz zur normalen Hemmung des Serums eine Förderung der Organautolyse bewirkten.

Die Mobilisation eiweißspaltender Fermente während der Krisis der Pneumonie wurde von amerikanischen Autoren bestätigt, die mit anderer Methodik in diesem Stadium ebenfalls derartige Fermente im Serum nachwiesen (Jobling, Petersen und Eggstein).

Unter den Abbauprodukten der Eiweißautolyse sind, wie bereits erwähnt, Peptone nicht nachweisbar, weil der Abbau der Eiweißstoffe durch die gleichzeitig in der Zelle vorhandenen, in ihrer Wirkung dem Darmerepsin vergleichbaren Peptasen bis zu den Aminosäuren weitergeführt wird. Derartige peptolytische Glycyltryptophan spaltende Fermente fand H. Pfeiffer im Blutserum von Tieren, die er durch hochgradige Verbrühungen oder photodynamische Einwirkungen geschädigt hatte. Diese Fermente dürften intravital durch Zerstörung der sie beherbergenden Zellen frei werden und so in die Blutbahn gelangen.

Wie ersichtlich, ist das keineswegs vollständig angeführte Tatsachenmaterial, das das Statthaben intravitaler autolytischer Prozesse veranschaulicht, bereits ein recht reichhaltiges. Es darf demnach wohl als ausgemacht gelten, daß der autolytische Eiweißabbau den ersten Schritt des mit der Harnstoffbildung endigenden Abbaues im intermediären Eiweißstoffwechsel darstellt.

Damit beschreiten wir ein Gebiet, das an sich noch der völligen Aufklärung harrt. Eine Beteiligung von Fermenten an den für den weiteren Abbau der Aminosäuren maßgeblichen Vorgängen ist lediglich hypothetisch. Nähere Details darüber sind nicht sicher bekannt. Wahrscheinlich handelt es sich um sogenannte gekoppelte Reaktionen. Nach Bach kommt vielleicht eine fermentative Beschleunigung der Desaminierung im Tierkörper in Frage, ähnlich wie sie durch die Einwirkung von Tyrosinasen auf Aminosäuren im Reagensglase gelungen ist. Dabei entstünden unter Sauerstoffaufnahme und Abspaltung von Ammoniak und Kohlensäure Aldehydgruppen, ein Abbaumodus, der schon nach anderen

Überlegungen für die Abspaltung von Aminosäuren als wahrscheinlich angesehen wurde, da auch von F. Ehrlich Zwischenprodukte von Aldehydcharakter bei dem Abbau von Aminosäuren durch Hefe gefunden wurden. Von hier aus könnte sich die weitere Spaltung mit dem noch zu besprechenden Abbau der Bestandteile des Zuckermoleküls vereinigen.

In diesem Zusammenhange wollen wir noch kurz einige andere zur Gruppe der Organproteasen gehörige Fermente erwähnen. Hierher gehört das bereits von Schmiedeberg gefundene „Hystozym", ein Ferment, das Hippursäure in Benzoesäure und Glykokoll zu spalten vermag. Dasselbe wurde von Schmiedeberg zuerst in der Leber entdeckt, findet sich aber noch in vielen anderen Organen wie Niere und Lunge (Jacoby).

Gottlieb und Stangassinger fanden im Preßsaft von Muskeln, weniger ausgesprochen in der Niere ein Kreatin bildendes Ferment. Bei der Organautolyse tritt ebenfalls Kreatin auf. Weiterhin wird die Umwandlung von Kreatin in Kreatinin, ein Anhydrierungsprozeß, auf eine andere spezifische Fermentwirkung zurückgeführt.

Das vorwiegend intracelluläre Vorkommen der Arginase, die aus Arginin direkt Harnstoff abspaltet und am wirksamsten aus der Leber darzustellen ist, haben wir schon erwähnt, ebenso die Befunde erepsinähnlicher endocellulären Fermente, die Polypeptide spalten. Vernon fand die größten Mengen von Peptasen in der Darmschleimhaut, sehr erhebliche Mengen auch in der Niere, den geringsten Gehalt hatte das Blut. Es dürfte nicht ohne Interesse sein, daß nach Vernon die Gewebspeptase bei verschiedenen Tierklassen in einem konstanten Verhältnis vorhanden ist. Auch variiert die Menge mit der funktionellen Tätigkeit des Gewebes, ist also in der Fötalperiode minimal, um mit der Wachstumsvollendung ihren vollen Wert zu erreichen.

Abderhalden hat neuerdings auf elegante Weise mit der „optischen" Methode in zahlreichen Arbeiten in Gemeinschaft mit seinen Schülern die peptidspaltende Wirkung verschiedenster Organpreßsäfte nachgewiesen. Da wir dabei die Natur der auftretenden Spaltprodukte leicht aus dem veränderten Drehungsvermögen feststellen können, besonders wenn die Zusammensetzung des als Substrat verwendeten Polypeptids bekannt ist, lassen sich auf diese Weise weit exakter als früher spezifische Fermentwirkungen nachweisen. Auch die Tyrosinausscheidung z. B. aus Seidenpepton kann als Maßstab dienen. Abderhalden konnte auf diese Weise auch einen atypischen Abbau eines Tripeptids durch Carcinompreßsaft feststellen.

Mittels der optischen Methode war ferner das Auftreten peptolytischer Fermente im Blutserum von Tieren nachweisbar, denen parenteral Eiweißsubstanzen zugeführt wurden. Nachdem mit einer derartigen verfeinerten Methodik die exakten Grundlagen geschaffen waren, selbst geringe Mengen eiweißspaltender Fermente aus den Änderungen des Drehungsvermögen bestimmter Substrate zu erkennen, versuchte Abderhalden, auf diesem Wege auch neue Beweise für den nach parenteraler Einverleibung von Eiweiß in der Blutbahn erfolgenden

Abbau zu erbringen. Aus der weitgehenden Spaltung, die die Eiweißstoffe im Darmkanale erfahren, war ja der Schluß naheliegend, daß der Organismus eifrig bestrebt ist, die Aufnahme von Eiweißgruppen in seine Säftemasse, die in ihrer Struktur seinem Körpereiweiß nicht entsprechen, möglichst zu verhindern. Auch hatte man bereits verschiedentlich Anhaltspunkte dafür gewonnen, daß der Körper bei Zufuhr von Eiweißstoffen unter Umgehung des Darmkanals durch fermentativen Abbau in der Blutbahn sich vor Überschwemmung seiner Körpersäfte mit körperfremdem Eiweiß zu schützen suche. Erst Abderhalden gelang es aber, diesen proteolytischen Abbau mit dem Nachweis des Auftretens peptolytischer Fermente im Blutserum vorbehandelter Tiere sicherzustellen.

Es war nun von prinzipieller Bedeutung, daß die weiteren Untersuchungen von Abderhalden und seinen Mitarbeitern es nahelegten, dem Organismus eine Reaktionsfähigkeit im Sinne der Mobilisierung von Fermenten auch gegen Eiweißstoffe zuzuschreiben, die zwar als körpereigen, aber blutfremd aufzufassen sind. Die Studien nahmen ihren Ausgang von dem Nachweis proteolytischer, gegen Placentareiweiß gerichteter Fermente im Serum von Schwangeren (Abderhalden, R. Freund und Pincussohn). Aus Placenta dargestelltes Placentarpepton änderte bei Zusatz von Schwangerenserum sein ursprüngliches Drehungsvermögen.

Bei der Deutung dieses Phänomens griff Abderhalden auf die bereits früher von Schmorl, Weichhard und Veit gemachten Beobachtungen zurück, wonach während der Schwangerschaft aus dem Mutterkuchen losgelöste Chorionzotten in die Blutbahn verschleppt werden können. Derartiges blutfremdes in die Körpersäfte eingedrungenes Eiweiß suche der Organismus mittels fermentativen Abbaues unschädlich zu machen. So ergab sich die Bezeichnung dieser Serumfermente als Schutzfermente oder als Abwehrfermente, wie sie in etwas weiterer Fassung des Begriffs genannt wurden. Ähnliche Gedankengänge führten Abderhalden dazu, auch bei mit erhöhtem Eiweißzerfall einhergehenden Prozessen, bei Infektionskrankheiten und besonders bei Carcinomkranken auf derartige Abwehrfermente zu fahnden.

Während die im Tierexperiment durch Vorbehandlung mit irgendeiner Eiweißsubstanz, wie Eiereiweiß, Casein erzeugten Abwehrfermente einen polarimetrisch nachweisbaren Abbau der verschiedensten Eiweißpeptone hervorriefen, zeigte es sich, daß die bei Schwangerschaft wie bei Carcinom im Blutserum vorhandenen proteolytischen Fermente in hohem Maße spezifisch auf das entsprechende Substrat eingestellt waren. So bewirkte Schwangerenserum wohl einen Abbau von Placentarpepton, nicht etwa auch von Seidenpepton oder Carcinompepton. Damit gewannen diese Fragestellungen auch ein speziell klinisches Interesse, insofern solche Befunde Erwartungen an den möglichen Ausbau einer serologischen Diagnostik innerer Krankheiten gerechtfertigt erscheinen ließen.

Eine streng spezifische Unterschiedlichkeit des serologischen Ab-

baues der verschiedenen Organpräparate konnte aber in zahlreichen Nachuntersuchungen bisher noch nicht erwiesen werden, ja es fehlte nicht an Stimmen, die jegliche Spezifizität in Abrede stellten (Flatow, Oppler, Lindstedt). Jedenfalls war die zur Beantwortung klinischer Fragestellungen vorwiegend herangezogene Dialysiermethode wegen ihrer vielen Fehlerquellen nicht geeignet, die praktische Verwendbarkeit des Verfahrens zu gewährleisten. Es bleibt abzuwarten, inwieweit uns eine verbesserte Methodik auf diesem Gebiete noch zuverlässigere Resultate bringen wird. Die Ergebnisse des refraktometrischen Verfahrens in seiner Vervollkommnung durch Pregl und die exakten Arbeiten von P. Hirsch mit Hilfe des Interferometers dürfen in erster Linie als Stütze der Abderhaldenschen Anschauungen angesehen werden, während van Slyke mit seiner Methode der Bestimmung des Amino-N keine deutlichen Differenzen im Placentarabbau durch normale und Schwangerensera feststellen konnte. Eine sorgfältige Nachprüfung der Versuchsanordnung von Pregl und de Crinis durch Hans Meyer ergab keine klinisch verwendbaren Resultate.

Auch die Frage über die Herkunft dieser Kategorie von proteolytischen Serumfermenten ist noch nicht spruchreif. Nach den in seinem ganzen Arbeitsplan verfolgten Richtlinien war Abderhalden geneigt, das Auftreten der von ihm studierten Serumfermente als Abwehrmechanismus zu deuten, sei es, daß sie durch Injektion von körperfremden Eiweißstoffen, sei es, daß sie durch Überschwemmung des Blutes mit zwar körpereigenen, aber blutfremden Stoffen hervorgerufen waren. Eine Analogie der Art und Bildung der Abwehrfermente mit den aus der Immunitätslehre geläufigen Antikörpern kann aus verschiedenen Gründen nicht in Erwägung gezogen werden, vor allem schon deshalb nicht, weil ein so frühzeitiges Auftreten von Immunkörpern, wie es bereits einige Stunden nach parenteraler Einverleibung von Eiweiß für die Abwehrfermente beobachtet wurde, nicht zutrifft. Als Bildungsstätten wurden von Abderhalden anfangs die Leukocyten angesehen, späterhin auch die Niere.

Diese Auffassung über die Herkunft der Abwehrfermente wäre mit ihrer weitgehenden Spezifität kaum in Einklang zu bringen. Die durch Vorbehandlung irgendeiner Eiweißart hervorgerufenen proteolytischen Serumfermente bewirken ja stets eine Spaltung einer größeren Gruppe von Proteinen und ihrer nächsten Abbaustufen. Die bei Schwangerschaft und verschiedenen Krankheitszuständen auftretenden Serumfermente sind dagegen durch eine gewisse spezifische Einstellung auf das entsprechende Organmaterial charakterisiert, eine sehr wesentliche Unterschiedlichkeit, die bei gleicher Herkunft schwer zu erklären wäre.

Verständlich und durch die früher bereits erwähnten Untersuchungen Jacobys auch gut gestützt wäre die Annahme, daß die „spezifischen" Serumfermente aus den Organen stammen, die sie jeweilig abzubauen befähigt sind. Diese von Guggenheimer und Jacoby vertretene Theorie sieht in den Abderhaldenschen Serumfermenten nicht reaktive „Abwehrfermente", sondern führt sie auf autolytische Organfermente

oder aus den betreffenden Organen stammende enzymartige Substanzen zurück, die primär gleichzeitig mit gewissen Stoffwechselendprodukten, etwa bei erhöhter Funktion dieser Organe, ins Blut übertreten. Guggenheimer konnte diese Auffassung auch dadurch stützen, daß er im Blutserum von Schwangeren „auxoautolytische" Stoffe nachwies, die den fermentativen Abbau autolysierenden Placentargewebes — und nur von solchen, im Gegensatz zu Serum von Gesunden und Kranken — fördern. Entsprechend der von Jacoby beschriebenen Spezifizität der Organfermente fanden übrigens Abderhalden, Fodor und Schiff auch mittels der optischen Methode eine spezifische Einstellung der in den Macerationssäften verschiedener Organe mit Ausnahme der Niere enthaltenen peptidspaltenden Fermente nur auf die entsprechenden Peptone. Somit spricht manches (auch Untersuchungen von Frank, Rosenthal und Biberstein) dafür, die spezifischen Abwehrfermente als ins Blut ausgeschwemmte Organfermente zu deuten, eine Anschauung, der sich inzwischen auch Abderhalden genähert hat.

Eine dritte Theorie vertreten Plaut sowie Friedemann und Schönfeld. Es zeigte sich nämlich, daß das Auftreten von Eiweißabbauprodukten auch dann nachzuweisen war, wenn man in der Versuchsanordnung z. B. an Stelle von Placentarpräparaten absorbierende Agentien wie Kaolin oder Stärke setzte. Es wird daher von diesen Autoren angenommen, daß durch physikalische Einflüsse, wie Absorptionsprozesse, eine Fermentwirkung zur Entfaltung kommt, wobei aber ein fundamentaler Unterschied gegenüber dem bisher bei der Abderhaldenschen Reaktion vermuteten Vorgang darin beruhen würde, daß dann nicht die Placenta oder ein Organ überhaupt abgebaut würde, sondern Eiweißbestandteile des Serums. Von ähnlichen Anschauungen ausgehend hat Bronfenbrenner in seiner Deutung auch dem spezifischen Anteil der Placentarsubstanz bei der Schwangerschaftsreaktion Rechnung getragen. Als erste Phase der Reaktion betrachtet er die Bindung eines fermenthemmenden Stoffes des Serums an das spezifische Substrat der Placenta, womit als eine weitere Phase eine Autodigestion des Serums und das Auftreten dialysabler Eiweißabbaustufen eingeleitet würde.

So gehen die Ansichten über das Zustandekommen und die praktische Verwertbarkeit der Abderhaldenschen Reaktionen noch weit auseinander. Es ist aber wohl zu erwarten, daß dieses erst vor kurzem von Abderhalden erschlossene Gebiet noch weiterhin ausgebaut wird.

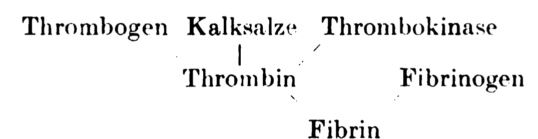
Eine proteolytische Serumwirkung ist bei dem auch heute noch wenig durchsichtigen Prozeß der Blutgerinnung in Betracht zu ziehen. Die lange Zeit herrschende Auffassung, daß die Umwandlung des im Blutplasma vorhandenen Fibrinogens zu dem Faserstoff Fibrin auf fermentativem Wege vor sich gehe, nämlich durch Einwirkung eines hypothetischen Fibrinfermentes, ist in dieser Form kaum mehr haltbar. Haben wir doch mancherlei Tatsachen kennen gelernt, die mit dem Fermentcharakter des Thrombins nicht vereinbar sind. Während wir unter Fermenten Körper verstehen, die in kleinsten Mengen lediglich durch ihre Anwesenheit reaktionsbeschleunigend wirken, konnte beim

Thrombin eine quantitative Beteiligung am Gerinnungsprozeß nachgewiesen werden, wobei es bei entsprechend großen Fibrinogenmengen unter Umständen vollkommen aufgebraucht wird (Stromberg). Ferner zeigt das Thrombin kein ausgesprochenes Temperaturoptimum, auch das Zeitgesetz der Fibrinbildung unterscheidet sich wesentlich von den Beobachtungen bei anderen fermentativen Vorgängen.

Eine andere Anschauung über das Wesen des Gerinnungsvorganges wird am entschiedensten von Nolf vertreten, der auf Grund kolloidchemischer Vorstellungen von einem labilen Gleichgewicht dreier im Blut vorhandener kolloidalen Plasmasubstanzen ausgeht, durch dessen Störung es zu gegenseitiger Ausfällung kommt. Sofern Nolf aber in dem Thrombin lediglich ein bei der Fibringerinnung entstehendes Nebenprodukt sieht, stößt er auf vielfachen Widerspruch. Würde die Nolfsche Betrachtungsweise allein genügen, so hätte die Blutgerinnung mit fermentativen Prozessen nichts mehr zu tun.

Einen vermittelnden Standpunkt vertreten dagegen Klinger und Herzfeld in ihrer neuesten Gerinnungstheorie, indem sie mehrfach auf proteolytische Einflüsse zurückgreifen. Bevor ich hierauf im einzelnen näher eingehe, sind noch einige von älteren Autoren erhobene Befunde zu erwähnen.

Alexander Schmidt machte die zunächst grundlegende Beobachtung, daß Blutplasma gerinnungsfördernde Eigenschaften bekommt, wenn es mit Bestandteilen von frisch gewonnenem Zellprotoplasma in Verbindung gebracht wird. Letztere offenbar in allen Zellen vorhandenen Substanzen wurden von Morawitz Thrombokinase genannt. Auf dem Boden der alten fermentativen Gerinnungstheorie stehend, kam Morawitz zu folgendem Schema:



Danach wäre das Thrombin im Blutplasma nur als Zymogen vertreten, das unter Mitwirkung von Ca-Ionen bei Schädigung der Gefäßwand durch Freiwerden von Thrombokinase aus den Gefäßendothelien, Leukocyten oder Blutplättchen erst in das wirksame Fibrinferment übergeführt wird. Auf diese Weise ist es auch verständlich, daß bei intakter Gefäßwand Gerinnungsvorgänge im strömenden Blut nicht stattfinden. Die für den Gerinnungsvorgang unerläßliche Gegenwart von Kalksalzen — die Ungerinnbarkeit von Oxalatplasma rührt bekanntlich von der dabei eintretenden Fällung der Kalksalze her — bezieht sich lediglich auf die Phase der Thrombinbildung. Für die nachträglich erfolgende Umwandlung des Fibrinogens zu Fibrin sind Calcium-Ionen nicht erforderlich. Das Fibrinogen ist ein im Plasma vorhandener globulinartiger Eiweißstoff, dessen Herkunft aus der Leber, dem Knochenmark oder anderen Organen noch strittig ist.

Hier setzen nun die neueren Vorstellungen von Herzfeld und

Klinger ein. Nach ihrer Annahme bestehen Eiweißlösungen aus kolloid verteilten Eiweißteilchen, die auf ihrer Oberfläche eine Anzahl eigener Abbauprodukte adsorbiert tragen, denen sie ihre Löslichkeit in Wasser verdanken. Werden ihnen diese Abbauprodukte auf irgendeine Weise, z. B. durch Erhitzen oder durch Dialyse entzogen, so werden die kolloiden Eiweißteilchen unlöslich, es tritt eine Fällung ein. Das Fibrinogen wäre demnach als ein durch Abbauprodukte in Lösung gehaltenes Fibrin und dieses als ein seiner Spaltprodukte beraubtes Fibrinogen zu definieren. Die Fibrinbildung ginge so vor sich, daß das Thrombin, das Ca-Salz eines Polypeptides, an die Fibrinogenteilchen adsorbiert wird, wodurch deren kolloidale Verteilung gestört ist, größere Komplexe sich bilden, und es damit zur Ausfällung des Fibrinogens kommt. Mit diesen einstweilen in vielen Einzelheiten noch unbewiesenen Hypothesen vertreten Herzfeld und Klinger für die Entstehung des Endproduktes der Gerinnung einen rein physikalisch-chemischen Standpunkt.

Bei der Bildung des Thrombins aus dem Thrombogen (Prothrombin) sind aber nach ihrer Meinung proteolytische Vorgänge im Spiele. Alle Faktoren, welche die Proteolyse steigern, sollen auch die Thrombinbildung beschleunigen. Dazu gehören ebensosehr wäßrige wie alkoholische Organextrakte dank ihrem Gehalt an Eiweißabbauprodukten oder Lipoiden wie physikalische, durch reine Oberflächenkräfte wirkende Körper, z. B. pulverisiertes Glas und Kaolin. Entsprechend können adsorbierende Flächen, in stärkerem Maße Wundsekret und durch Plättchenzerfall freiwerdende Substanzen als Aktivatoren bei der Entstehung des Thrombins durch hydrolytische Aufspaltungen aus höheren Vorstufen in Tätigkeit treten. Als Prothrombine kommen höher zusammengesetzte hinsichtlich ihrer Herkunft noch nicht sicher gekennzeichnete Eiweißabbauprodukte in Betracht, die durch „Aktivatoren“ bis zu einer bestimmten Abbaustufe gebracht werden müssen, um nach ihrer Bindung an Kalksalze als wirksames Thrombin in Aktion zu treten. In genügender Menge vorhanden, gewinnen sie über die fibrinogenlösenden Faktoren das Übergewicht.

Soweit die Anschauungen von Herzfeld und Klinger, die der Nachprüfung noch unterstehen. Wir verfügen demnach einstweilen nur über eine Anzahl mehr oder minder gutfundierter Beobachtungen, die in ihrer Deutung die komplizierten Zusammenhänge häufig mehr umschreiben als erklären. So dürfen wir uns auch nicht wundern, wenn die Pathogenese der verschiedenen Formen von Störungen der Blutgerinnung, wie sie unter krankhaften Verhältnissen vorkommen, noch sehr in Dunkel gehüllt ist.

Die Blutgerinnung ist eine sehr wichtige Schutzeinrichtung des Organismus. Sporadisch, in manchen Familien auch erblich, vorwiegend bei den männlichen Nachkommen findet sich die sogenannte Hämophilie, bei der sicherlich eine Störung im Gerinnungsmechanismus vorliegt. Die Gerinnungszeit ist dabei regelmäßig stark verzögert, das Gerinnungsprodukt läßt das straffe, feste Gefüge des normalen Fibrins vermissen. Wir treffen wohl das Richtige, wenn wir die Ursache dafür in einer zu langsamen und deshalb ungenügenden Thrombinbildung sehen. Die

Beobachtung, daß z. B. der Zusatz von Organextrakt zu hämophilem Blut dasselbe in kürzester Zeit wie normales gerinnen läßt, ließ Sahli wie Morawitz und Lossen vermuten, daß die Zellen des Hämophilen chemisch minderwertig seien, eventuell auf heriditärer Grundlage, indem ihnen die im Organsaft wirksame Thrombokinase fehlt. Fonio hält in diesem Sinne besonders die Blutplättchen für insuffizient, die im übrigen bei Hämophilie im Gegensatze zu anderen Formen von hämorrhagischen Diathesen der Zahl nach nicht vermindert sind. Gegen diese Auslegung von Fonio ist einzuwenden, daß das schließlich auch beim hämophilen Blut sich einstellende Gerinnsel ähnliche Schrumpfungserscheinungen aufweist wie normales, eine Eigenschaft, die, wie noch näher auszuführen ist, wirksame Plättchensubstanz zur Voraussetzung hat. Auch die Annahme eines Mangels aller Körperzellen an Thrombokinase wird durch die Untersuchungen von Gressot in keiner Weise gestützt, der an wäßrigen Extrakten verschiedener Organe eines kurz vorher durch Verblutung verstorbenen Hämophilen gerinnungsaktivierende Eigenschaften nachweisen konnte. Der Kalkgehalt des Blutes ist beim Hämophilen normal. auch Fibrinogen wurde bis auf eine kürzlich erschienene Mitteilung von Raabe und Salomon durchweg in nicht verminderter Menge gefunden.

Herzfeld und Klinger gelangen deshalb zu dem Schluß, daß die Gerinnungsverzögerung beim Hämophilen an der Beschaffenheit der Muttersubstanz des Thrombins, dem Prothrombin, liegen müsse. Die schnell Thrombin liefernden Vorstufen seien im Blut nur ungenügend vertreten. Deshalb könnte beim Hämophilen erst durch starke proteolytische Reize, z. B. lokal bei reichlicher Berührung mit gutwirkendem Organextrakt oder durch intravenöse Zufuhr von normalem, stärker prothrombinhaltigen Blut die zur Gerinnung notwendige Thrombinmenge entstehen. Daneben ist aber auch eine enorme Durchlässigkeit der Blutkapillaren zu berücksichtigen.

Letzteren Punkt, betreffend eine chemische Schädigung der die kleinsten Gefäßwände auskleidenden Zellen, möchte Klinger auch für das Auftreten einer hämorrhagischen Diathese bei anderen Krankheitsgruppen verantwortlich machen, bei denen eine Verzögerung der Blutgerinnung in vitro nicht nachweisbar ist. Hierher gehören besondere Formen von Purpura, die sogenannte Werlhoffsche Krankheit, bei der schon von Hayem und Denys hochgradige Verringerung beziehungsweise Fehlen der Blutplättchen gefunden wurde.

E. Frank, der das Verdienst hat, diese Krankheitsbilder neuerdings nach einheitlichen Gesichtspunkten zusammengefaßt zu haben, sieht bei einer bestimmten Gruppe, die er „essentielle Thrombopenie“ nennt, in dem Blutplättchenmangel die eigentliche Ursache der hämorrhagischen Diathese. Normalerweise bleiben die Thrombocyten infolge ihrer Klebrigkeit an den Unebenheiten der verletzten Gefäßwand haften und wirken so als kleinste corpusculäre Elemente schon allein rein physikalisch in hohem Maße gerinnungsfördernd. Dieser wichtige Faktor für die Bildung des Gefäßthrombus fehlt bei Thrombopenie. So können wir auch verstehen, daß bei derartigen Kranken die Blutungszeit, etwa bei Einstich in die Fingerbeere, stets mehr oder weniger erheblich verlängert ist.

Eine andere Funktion der Blutplättchen ist schon seit Hayem bekannt und umstritten. Es ist dies die Fähigkeit, die Retraktion des Blutkuchens, die zur Ausstoßung des Serums führt, hervorzurufen, ein Vorgang, der bei Blutplättchenmangel selbst noch nach Tagen ausbleiben kann. Dieser Schrumpfungsprozeß wird durch einen proteolytischen, von den Blutplättchen ausgehenden Vorgang eingeleitet, unterbleibt bei einer Temperatur von 0° und ist weitgehend spezifisch, sofern er durch Zusatz anderer proteolytischer Stoffe nicht hervorgerufen werden kann. Dieses nur in Blutplättchen enthaltene Ferment wird von Kaznelson Retraktin genannt.

Stephan berichtet kürzlich von einer prompten Wirkung einer Röntgenbestrahlung der Milz mit Reizdosen auf die Blutgerinnung in verschiedenen Fällen von spontanen oder postoperativen Organblutungen. Er erklärt sich den Erfolg durch einen spezifischen Funktionsreiz des reticulo-endothelialen Zellapparats der Milz, den er als Zentralorgan des Gerinnungsvorganges anspricht. Von ähnlicher Wirksamkeit ist nach Nonnenbruch eine Diathermie-Behandluug der Milz. Ob wir hiermit ein Mittel in der Hand haben, auch bei den schwersten hämorrhagischen Diathesen noch eine Blutstillung zu erzielen, bleibt abzuwarten.

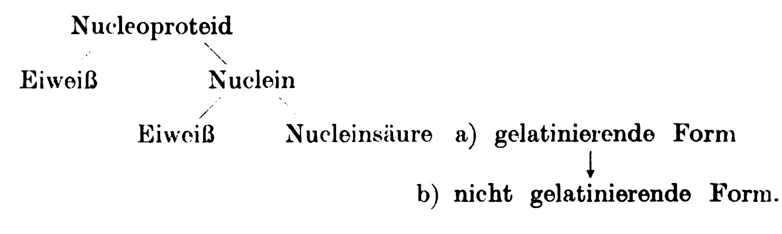
2. Nucleinstoffwechsel.

Die in den tierischen Geweben weit verbreiteten Nucleoproteide bilden einen charakteristischen Bestandteil der Zellkerne. Sie sind aus einer Eiweißkomponente und den Nucleinsäuren zusammengesetzt. Wie besonders Kossel betont, spricht schon die eigenartige Struktur dieser Körper dafür, daß ihnen eine eigene Bedeutung im Zelleben zukommt. Je kernreicher ein Organ ist, desto größer sein Gehalt an Nucleoproteiden. Reich an solchen sind die weißen Blutkörperchen, Thymus, Pankreas, Hoden, Niere, Leber, Organe, deren Verabreichung der Kliniker bekanntlich bei Zusammenstellung einer purinarmen Kost in erster Linie verbietet. Während der Eiweißpaarling der Nucleoproteide durch proteolytische Fermentwirkung abgespalten wird, vollzieht sich der weitere Abbau der Nucleinsäurekomponente durch ein besonderes System von Fermenten. Die eigenartigen Verhältnisse dieses stufenweisen Abbaus durch Nucleasen, Purindesamidasen, Xanthoxydase und Urikase rechtfertigen eine gesonderte Betrachtung der fermentativen Vorgänge des Purinstoffwechsels. Sind auch hier noch manche Punkte strittig und der weiteren Aufklärung bedürftig, so sind wir doch dank der emsigen Arbeit zahlreicher auf diesem Gebiet verdienter Forscher schon jetzt in der glücklichen Lage, die Hauptetappen des Nucleinabbaues im einzelnen verfolgen zu können. Ja, in gewissem Sinne können die durchsichtigen Verhältnisse der fermentativen Vorgänge des Purinstoffwechsels sogar als Vorbild für die Erforschung anderer Stoffwechselgebiete gelten. Sind wir doch allein beim Abbau der Nucleine über das Ineinandergreifen der verschiedenen Fermente genau unterrichtet, so daß wir mit Bestimmtheit angeben können, an welchem Punkt des Nucleinabbaus die hydrolytischen Fermente von den ebenfalls gut erforschten spezifischen Oxydationsfermenten abgelöst werden.

Die mit der Nahrung eingeführten Nucleoproteide erfahren ihre erste Veränderung durch die Einwirkung des Magenpepsins. Das Nucleoproteid wird hydrolytisch in seinen Eiweißbestandteil und in einem Nuclein genannten Komplex gespalten; letzterer zerfällt zum Teil bereits weiter in eine zweite Eiweißgruppe und in Nucleinsäuren. Wie namentlich die Untersuchungen Umbers gezeigt haben, wird die Nucleinsäure durch die peptische Verdauung nicht weiter verändert. Das Trypsin macht aus den Nucleinen neben Pepton und Aminosäuren den Rest der Nucleinsäuren frei, die im alkalischen Pankreassaft leicht löslich sind (Kossel und Gummlich, Umber). Eine weitgehende Aufspaltung der Nucleinsäuren bis zu den Purinbasen im Darm wäre auch nicht zweckdienlich, da die Purinbasen schwer löslich sind und somit ein für die Resorption ungeeignetes Material darstellen. Indes tritt doch eine geringe Aufspaltung ein, indem die gelatinierende Nucleinsäure a in die nicht mehr gelatinierende leicht lösliche Nucleinsäure b übergeht. Wie Fr. Sachs zeigen konnte, handelt es sich hier um eine spezifische, von der Trypsinverdauung zu trennende Fermentwirkung. Eine weitergehende Spaltung der Nucleinsäure bis zu den Purinbasen bewirken die Darm- und Pankreassekrete nicht, Abbau bis zu kristallinischen Spaltprodukten etwa durch Pankreasextrakt ist eine Wirkung intracellulärer Nucleinsäure spaltender Fermente, der Nucleasen.

Auf die normalerweise vor sich gehende Veränderung der Nucleoproteide bezieht sich die von A. Schmidt zur Prüfung der Pankreasfunktion angegebene Kernprobe. In großer Menge in den Faeces noch nachweisbare Zellkerne sprechen für gestörte Pankreasfunktion.

Wenn wir uns in einem Schema die Veränderungen der Nucleoproteide im Magendarmkanal vergegenwärtigen, stellen sich die dabei durchlaufenen Abbaustufen folgendermaßen dar:



Neuerdings ist Thannhauser und Bommes bei Digerieren von Hefenucleinsäuren mit Darmsaft die Isolierung einer sehr leicht wasserlöslichen Substanz gelungen, deren weitere Hydrolyse unter anderem Guanosin und Adenosin ergab. Es ist daher auch damit zu rechnen, daß beim Nucleinabbau im Darm gar nicht erst die Nucleinsäuren frei werden, dieselben vielmehr als leicht lösliche Zuckerverbindungen (Polynucleotide) bereits zur Resorption gelangen. Eine unter normalen Verhältnissen wohl kaum in Betracht zu ziehende Zersetzung könnte unter pathologischen Umständen durch Wirkung der Darmbakterien zustande kommen. Dieselben sind nämlich befähigt, Nucleinsäure bis zur Freisetzung der Purinbasen zu spalten. Als weitere Quelle der im Kot relativ reichlich ausgeschiedenen Purinbasen kommen neben der stets

vor sich gehenden Abschilferung von Darmepithelien ebenfalls die aus toten Bakterienleibern stammenden Purine in Betracht (Straßburger).

Wenn wir nochmals kurz zusammenfassen, so haben die Fermente des Magen-Darmkanals die Aufgabe, den größten Teil der Nucleinsäuren in eine lösliche, resorptionsfähige Form zu bringen. Wie gestaltet sich nun die Weiterverwertung? Werden schon in der Darmwand die gesamten Nucleinsäuren bis zu ihren letzten Abbaustufen gespalten oder macht der Abbau bereits bei größeren Komplexen halt, die als solche auf dem Blutwege den Organen zugeführt im Zellstoffwechsel Verwendung finden? Wie wir wissen, findet ja in den Zellen ständig auch ein Verbrauch von Nucleinmaterial statt, für das natürlich Ersatz geschaffen werden muß. Diese Abnützungsquote der Nucleoproteidsubstanz dürfte nach der Nomenclatur von Burian und Schur dem sogenannten endogenen Harnsäurewert des Urins entsprechen. Man versteht darunter die Harnsäuremengen, die beim Menschen auch ohne Zufuhr von Kernsubstanzen der Nahrung stets im Urin ausgeschieden werden. Der Betrag ist individuell verschieden, nur beim hungernden Organismus annähernd konstant. Als exogene Harnsäurewerte bezeichnet man dagegen die durch Purinzufuhr hervorgerufene Steigerung. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, daß auch eine anders geartete Zusammensetzung der Nahrung den endogenen Harnsäurewert, wahrscheinlich durch Vermehrung der Arbeit der Verdauungsdrüsen, in die Höhe treibt. Nach neueren Untersuchungen ist deshalb eine strenge Trennung zwischen endogener und exogener Harnsäure nicht durchzuführen.

Die Fähigkeit des tierischen Organismus, synthetisch Nucleoproteide neu zu bilden, ist nach den Beobachtungen Mieschers mit Sicherheit erwiesen. Baut doch der Rheinlachs, wenn er zur Laichzeit keine Nahrung aufnimmt, durch Einschmelzung seiner Rumpfmuskulatur sein an Nucleinbestandteilen so reiches Spermamaterial auf. Dazu reicht der Nucleoproteidgehalt der zum Umbau verwendeten Muskelmasse nicht aus. Es muß demnach außerdem noch eine Neubildung von Kernstoffen stattfinden. Kossel stellte fest, daß die Purinbasen im Eidotter fehlen, der Hühnerembryo aber schon reichlich Purinbasen besitzt. Näheres über die eventuelle Mitwirkung von Fermenten bei solchen Synthesen ist uns allerdings nicht bekannt.

Dagegen können wir mit Bestimmtheit aussagen, daß der Abbau der Nucleoproteide der Zellsubstanz auf fermentativem Wege vor sich geht. Dafür sprachen schon die Erfahrungen bei der Organautolyse, bei der von Salkowski Purinbasen nachgewiesen wurden. Auch Fr. Müller und Simon fiel bei dem autolytischen Zerfall der pneumonischen Lunge das reichliche Auftreten von Purinbasen auf (Xanthin und Hypoxanthin). Mit der weiteren Oxydation dieser Produkte zu Harnsäure brachten diese Autoren die im epikritischen Stadium der Pneumonie einsetzende Harnsäureflut in Zusammenhang. Daran dürften allerdings noch die Gewebsfermente anderer Organe beteiligt sein, denn es gelang Long und Wells auch unter günstigsten Bedingungen nicht, mittels Preßsaft von pneumonischer Lunge in vitro Xanthin und Hypoxanthin zu Harnsäure zu oxydieren.

Im intermediären Stoffwechsel wird beim Abbau der Nucleoproteide zunächst wieder von proteolytischen Enzymen die Eiweißkomponente abgespalten. Ein tiefer gehender Abbau der Nucleinsäure bis zu den Purinbasen wird durch die zu den intracellulären Fermenten zu zählenden Nucleasen bewirkt. Die Nucleinsäuren bestehen bekanntlich aus einer Kette von Kohlehydratphosphorsäuren, mit denen einerseits die Purinbasen, andererseits noch Pyrimidinbasen verbunden sind.

Die in allen Organen vorkommenden Nucleasen stellen nach neueren Untersuchungen kein einheitliches Ferment dar. Nach Schittenhelm findet der physiologische Abbau der Nucleine nur in geringem Maße bereits in der Darmschleimhaut und im Blut, in der Hauptsache erst in den inneren Organen statt. Die erste Phase des Abbaus besteht darin, daß aus dem Komplex Phosphorsäure-Kohlehydrat-Purinbasen, dem sogenannten Nucleotid, die Phosphorsäurekomponente fermentativ freigesetzt wird. Die weitere fermentative Spaltung greift dann den Nucleosid genannten Komplex Kohlehydrat-Purin-Pyrimindinbasen an und läßt dabei die uns besonders interessierenden Purinbasen Adenin und Guanin frei werden. Das ganze System der in dieser Richtung wirksamen Fermentprozesse bezeichnet man als Nucleasenwirkung, wobei die erste Etappe bei der Zertrümmerung des Nucleinsäuremoleküls erreicht wird.

Hier ist allerdings noch ein Vorbehalt zu machen. Es besteht im Organismus auch die Möglichkeit, nicht ganz tief abgebaute Phosphorsäurezuckerverbindungen der Purinbasen weiter zu verwerten, ein Weg, der ebenfalls beschritten werden kann.

Es wurde ja bereits erwähnt, daß der Abbau der Nucleoproteide im Darmkanal nur bis zu Nucleinsäuren vor sich geht. Daß eine eingreifende Zersetzung des Nucleinsäuremoleküls im menschlichen Dünndarm nicht stattfindet, ergaben auch neuere Untersuchungen von Thannhauser, der bei der Einwirkung von menschlichem Duodenalsaft auf Nucleinsäure eine sehr leicht wasserlösliche und gut dialysable Substanz isolierte, die sich bei genauer Analyse nur um einen einzigen Zuckerphosphorsäurekomplex von dem schwer wasserlöslichen Ausgangsprodukt unterschied. Bei der weiteren Hydrolyse eines konstant erhaltenen krystallisierten Salzes wurden unter anderem Guanosin und Adenosin gewonnen.

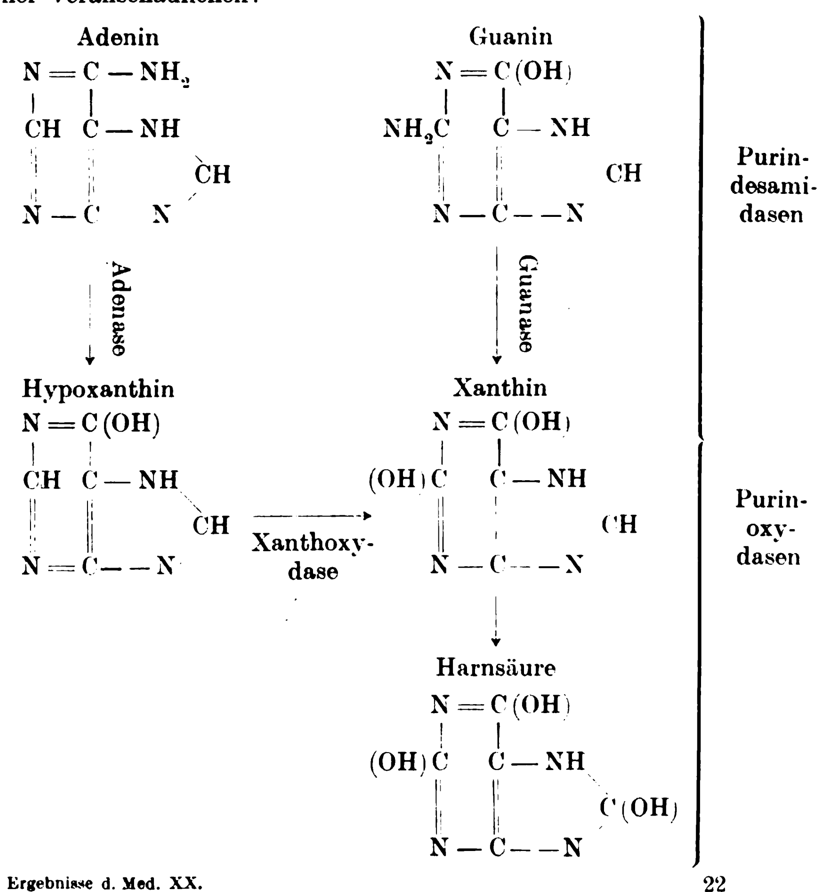
Es ist nun durchaus nicht unwahrscheinlich, daß die weiteren Umsetzungen, wie z. B. die später noch zu schildernde Desaminierung, bereits an dieser Stelle einsetzen kann und somit diese wasserlöslichen Zuckerverbindungen der Purinbasen als intermediäre Vorstufen der Harnsäure in Betracht kommen. Dann würden sich erst nach vollendeter Oxydation des Purinkernes zu Harnsäure die Zuckerbindungen lösen. Thannhauser und Bommes konnten auch zeigen, daß eine Injektion der völlig ungiftigen Nucleoside Guanosin und Adenosin im Organismus Harnsäurebildung zur Folge hat.

Horbaczewski erbrachte als erster einen experimentellen Beweis für die Herkunft der Harnsäure aus den Nucleinen. Mit der gleichen Methodik der Organsaftdigestion unter Luftzutritt wurden seine Be-

obachtungen von *Spitzer* und *Wiener* bestätigt. Die genaue Kenntnis der einzelnen Phasen, die bei diesem Prozeß durchlaufen werden, der dabei in Aktion tretenden verschiedenen Fermentgruppen sowie die Möglichkeit ihrer Trennung im Reagensglase verdanken wir in erster Linie den grundlegenden Untersuchungen *Schittenhelms*. *Schittenhelm* konnte, indem er die Extrakte verschiedener Organe unter Luftabschluß mit den Purinbasen Guanin und Adenin beschickte, zeigen, daß diese Purinbasen zunächst durch desaminierende Fermente weiter abgebaut werden. Diese als *Purindesamidasen* bezeichneten Fermente bewirken eine Abtrennung der Aminogruppen.

Als dritte Etappe ist dann die durch die *Purinoxydasen* nur unter Sauerstoffmitwirkung stattfindende Umwandlung von Hypoxanthin in Xanthin und von Xanthin in Harnsäure anzusehen. Der ganze bei der Harnsäurebildung aus Nucleinen stattfindende Oxydationsprozeß gewinnt insofern noch eine allgemeine Bedeutung, als wir speziell für die durch Purinoxydase bewirkte Umsetzung den genauen respiratorischen Quotienten, den Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäureabgabe bestimmen können, was uns bei physiologischen Untersuchungen sonst immer nur für eine Summe von chemischen Vorgängen möglich ist.

Folgende chemische Formulierung möge diese Verhältnisse noch näher veranschaulichen:



Schittenhelm gelang die Isolierung der Purindesamidasen durch fraktioniertes Aussalzen mit Ammoniumsulfat. Während Jones nach den Ergebnissen der Autolysemethode zwei verschiedene Fermente, eine Guanase und eine Adenase, annimmt, fand Schittenhelm beide Wirkungen meist vereinigt. Die Purindesamidasen sind fast in allen Organen nachweisbar.

Nicht so ubiquitär oder wenigstens der Quantität nach ungleichmäßig verteilt, scheinen die Purinoxydasen vorzukommen. Die dabei vor sich gehende Umwandlung von Hypoxanthin in Xanthin und von Xanthin in Harnsäure in Gegenwart von Sauerstoff erzielte Schittenhelm sowie Burian ebenfalls durch Aussalzen gereinigter Organsäfte. Beide Umsetzungen dürfte das gleiche Ferment, die Xanthoxydase, hervorrufen. Am wirksamsten erwiesen sich Leber und Muskelsaft. Schittenhelm und Bendix konnten auch bei parenteraler Einverleibung den Übergang von Guanin in Xanthin und Harnsäure nachweisen. Dabei ist als feststehende Tatsache zu betrachten, daß die Aminopurine Guanin und Adenin nicht direkt durch Purinoxydasen, sondern erst nach vorheriger Desamidierung von den Oxydationsfermenten angegriffen werden. Der Mechanismus der Wirkung der Purinoxydasen erfolgt offenbar nach dem Schema der Peroxydtheorie von Engler und Bach.

Die vierte Etappe im stufenweisen Abbau der Purinkörper ist schließlich die Umwendlung von Harnsäure in Allantoin.

```
        Harnsäure                                   Allantoin
     N = C(OH)
     |    |
(OH)C    C—NH                Urikase          NH — CH — NH
     ||   ||      C(OH)        ——→       CO <      |        > CO
     N — C — N                                NH — CO — NH2
```

Schon Jacoby war bekannt, daß Hundeleber Harnsäure zu Allantoin umwandelt. Erst Wiechowski und Wiener, sowie Schittenhelm konnten aber mit verbesserter Methodik feststellen, daß diese Umwandlung eine quantitative ist. Das diese Umsetzung bewirkende urikolytische Ferment, die Urikase, ist ein echtes Atmungsenzym, da dieser Prozeß unter Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureentwicklung vor sich geht. Die Umsetzung der Harnsäure in Allantoin tritt außerordentlich rasch ein, wenn man mit gereinigten Fermentlösungen arbeitet, die Schittenhelm herstellte, indem er einen bei schwach alkalischer Reaktion aus zerkleinerter Leber erhaltenen Extrakt mit Uranylacetat fällte. Wiechowski isolierte das Ferment mit seiner Methode der Herstellung trockener Organpulver. Eine wesentliche, wenn auch nicht unersetzbare Rolle kommt bei der Harnsäurezerstörung nach Versuchen von Abderhalden, London und Schittenhelm der Tierleber zu. Sehr reich an urikolytischem Ferment erwies sich auch die Niere, dagegen fehlt dasselbe im Blut.

So liegen die Verhältnisse bei den Säugetieren mit Ausnahme des Menschen. In menschlichen Organen konnte bisher Urikase nicht nach-

gewiesen werden. Damit steht die nur geringfügige Ausscheidung von Allantoin im Menschenharn (2 Proz.) in Übereinstimmung. Im Stoffwechselversuch beim Kaninchen wiesen z. B. Schittenhelm und Seisser nach, daß nach Verfütterung von Nucleinsäuren die Purinbasen zum größten Teil (93 bis 95 Proz.) als Allantoin, in geringer Menge als Harnsäure (3 bis 6 Proz.) und Purinbasen (1 bis 2 Proz.) im Urin zur Ausscheidung gelangen. Dagegen fand sich bei analogen Versuchen am Menschen der Purinbasenstickstoff zum größten Teil in der Harnstoffraktion, wenig davon in der Harnsäurefraktion, eine geringe Menge als Purinbasenstickstoff (Schittenhelm, Brugsch und Frank). Die Autoren schließen daraus, daß Allantoin im menschlichen Organismus nur die Durchgangsstufe einer weiteren bisher noch ungeklärten Oxydation der Harnsäure bis zu Harnstoff bildet, was aber bestritten wird. Batelli und Stern nehmen wiederum an, daß die Umwandlung von Harnsäure in Allantoin nicht auf einem einzigen Prozeß beruhe, daß vielmehr noch ein anderer, allerdings in seinem Verlauf bisher noch nicht bekannter urikolytischer Spaltungsvorgang ohne Sauerstoffzutritt eine Rolle spiele. In schroffem Gegensatz zu diesen Anschauungen hält Wiechowski daran fest, daß auch beim Menschen die Oxydation der Harnsäure nur zu Allantoin führe, eine Umsetzung, die allerdings nur in ganz geringem Umfang vor sich gehe. Im übrigen sei beim Menschen die Harnsäure als Stoffwechselendprodukt des Purinstoffwechsels zu betrachten. Der von Wiechowski vertretene Standpunkt hat durch neuere Untersuchungen von Lewinthal, Sivén, Dohrn eine weitere Stütze erfahren, da diese Autoren die Fraktion des Harnstoffstickstoffs bei Zufuhr von Purinstoffen nicht erhöht fanden. Es wird noch zu erörtern sein, daß die verschiedenen Anschauungen über diesen Punkt auch in der Auffassung der Störung des Fermentstoffwechsels bei der menschlichen Gicht zur Geltung kommen.

Außer beim Menschen fehlt auch bei den Vögeln und Reptilien ein urikolytisches Ferment[1]). Es ist ja bekannt, daß bei diesen Tierklassen ebenso wie bei einigen Wirbellosen die Harnsäurebildung auf oxydativem Weg gegenüber der synthetischen Bildung von Harnsäure in den Hintergrund tritt. An Stelle des von den übrigen Tierklassen ausgeschiedenen Harnstoffes wird bei Vögeln und Reptilien als hauptsächliches Endprodukt des Eiweißstoffwechsels die Harnsäure gebildet. Und zwar handelt es sich, wie Minkowski zeigen konnte, um einen synthetischen Prozeß, der sich namentlich in der Leber abspielt.

Wir wollen in diesem Zusammenhang noch kurz auf die bekannten Stoffwechselstörungen des Purinumsatzes eingehen und erörtern, wie weit dieselben auf fermentative Abweichungen zurückgeführt werden können. Das Auftreten der Guaningicht der Schweine, bei der die Harnsäure aus dem Harn verschwindet und analog der menschlichen Gicht Guanin in den Geweben zur Ablagerung kommt, ist mit Wahr-

1) Neue an meiner Klinik durchgeführte Versuche beweisen das Vorhandensein einer Urikolyse beim Menschen auf fermentativem Wege. Die Untersuchungen werden in Bälde veröffentlicht (Ztschr. f. d. ges. exper. Med. 1921). Schittenhelm.

scheinlichkeit auf das Fehlen der Guanase zurückzuführen, die schon normalerweise in den Organen des Schweins weniger verbreitet ist. Auch bei Hühnern kann es spontan und experimentell zur Ablagerung von harnsauren Salzen in den Geweben kommen, doch sind hier die Verhältnisse wegen der Rolle, die die Harnsäure auch als Endprodukt des Eiweißstoffwechsels spielt, schwer zu übersehen.

Noch komplizierte Zusammenhänge ergeben sich bei der menschlichen Gicht. Eine befriedigende Theorie der Gicht muß in erster Linie von den einwandfrei festgestellten Tatsachen ausgehen, daß bei der Gicht auch bei purinfreier Ernährung das Blut konstant einen erhöhten Harnsäuregehalt aufweist, und daß andererseits im anfallfreien Stadium die endogene Harnsäureausscheidung einen auffällig niedrigen Wert hat. Auch die exogene Harnsäure wird nach Brugsch und Schittenhelm in verringertem Maße ausgeschieden, es ergibt sich eine verschleppte und verlangsamte Harnsäureausscheidungskurve. Die beiden Autoren machen für diese, die Gicht charakterisierende Stoffwechselstörung eine Anomalie im fermentativen Abbau der Nucleine des Gichtikers verantwortlich. Unter den verschiedenen, dabei in Betracht kommenden einzelnen Fermentprozessen ließ sich eine Störung in den durch Nuclease und Purindesamidase bewirkten Abbauprozessen nachweisen. Daraus folgern sie eine verlangsamte Harnsäurebildung beim Gichtiker.

Als weitere Frage wäre zu entscheiden, ob auch die Möglichkeit einer verminderten Zerstörung der Harnsäure beim Gichtiker vorliegen kann. Hier stehen sich nun zwei Anschauungen noch diametral gegenüber. Von Wiechowski wird bis heute in Abrede gestellt, daß der menschliche Organismus überhaupt befähigt ist, Harnsäure in nennenswerter Weise zu zerstören.

Da die Urikolyse mit der Bildung von Allantoin als Zersetzungsprodukt der Harnsäure, wie sie im Tierkörper vor sich geht, beim Menschen keine Rolle spielt, sieht Wiechowski in der Harnsäure beim Menschen ein Endprodukt des Nucleinstoffwechsels. Ein Ausweg bestünde vielleicht darin, daß wir mit Schittenhelm und Brugsch für den Menschen die Annahme eines zweiten ganz anders gearteten Abbau der Purinsubstanzen als oben beschrieben, zulassen, eine Spaltung, bei der nicht Harnsäure, sondern etwa Harnstoff als Endprodukt auftritt. Die dabei durchlaufenen Zwischenstufen sowie die daran beteiligten Fermente sind uns allerdings noch völlig unbekannt.

Eine zweite Schwierigkeit bietet ferner die immer noch ungeklärte Beteiligung der Nieren an der Harnsäureretention im Körper. Die von Garrod ursprünglich aufgestellte Lehre führte bekanntlich die Harnsäureretention auf eine Ausscheidungstörung der Nieren des Gichtikers für Harnsäure zurück. Für eine kleine Zahl von Fällen, die sogenannte Nierengicht, lassen Brugsch und Schittenhelm diese Erklärung gelten. Bei der großen Mehrzahl der übrigen Fälle, die sie als Stoffwechselgicht bezeichnen, rücken sie aber die fermentativen Störungen des Nucleinabbaues in den Vordergrund. Die Annahme

einer gewissen Störung der Harnsäureausscheidung können sie zwar mit Rücksicht auf das Zustandekommen des erhöhten Harnsäureretiters im Blut nicht ganz entbehren, sie sehen aber in dem Anstieg des Schwellenwertes für die Harnsäureausscheidung in den Nieren bei den reinen Fällen von Gicht etwas Sekundäres und suchen die primäre Störung in der vom Normalen abweichenden Harnsäurebildung.

Die von verschiedenen Seiten aufgestellte Hypothese, wonach die Harnsäure bei der Gicht in einer weniger harnfähigen Form im Blute kreise und es dadurch zur Urikämie komme, ließ sich noch nicht einwandfrei beweisen.

Lichtwitz, der sich für die Erklärung der Urikämie beim Gichtkranken mit der Annahme einer partiellen Ausscheidungsstörung der Harnsäure begnügt, baut auf dieser Grundlage eine originelle Gichttheorie auf, die von dem Gesetz der Selbststeuerung des Reaktionsablaufes fermentativer Prozesse ausgeht. Alle fermentativen Vorgänge sind ja Gleichgewichtsreaktionen. Ihr Fortschreiten wird durch die Anhäufung von Zersetzungsprodukten gehemmt. Eine genügende Konzentration der Endprodukte übt auf die Fermente einen schädigenden Einfluß aus. Diese Verhältnisse überträgt Lichtwitz auf die Pathologie der Gicht und erklärt sich so die unzureichende und langsame Bildung von Harnsäure. Im speziellen Fall des Harnsäurestoffwechsels steht allerdings ein Beweis für die Richtigkeit dieser Anschauungen noch aus. Neubauer, der von ähnlichen Gesichtspunkten ausging, konnte bei entsprechender Versuchsanordnung weder am isolierten Organ noch am intakten Organismus nach dieser Richtung hin verwertbare Resultate erzielen.

Zur Vervollständigung der nur, soweit Abweichungen der fermentativen Vorgänge in Betracht kommen, hier kurz skizzierten für die Pathogenese der Gicht in Frage stehenden Theorien sei noch die von Umber aufgestellte Hypothese erwähnt, daß beim Gichtiker eine gesteigerte Affinität der Gewebe die Harnsäureretention hervorrufe. Auch lokale Momente müssen herangezogen werden, wofür gerade die von verschiedenen Seiten auch im Reagensglas beobachtete Aufnahmefähigkeit der Knorpelsubstanz für harnsaures Natron und dessen nachträgliche krystallisierte Ablagerung zu verwerten ist. Für die Prädilektionsstellen dieser Ablagerungen mögen unter anderem traumatische Einflüsse von Bedeutung sein.

Die günstige Beeinflussung der gichtischen Beschwerden durch Radiumbehandlung und das von Gudzent beobachtete, von anderer Seite allerdings bestrittene damit einhergehende Fallen der Werte der Bluthamsäure legte den Gedanken nahe, das Radium könne auf dem Wege einer Beschleunigung von Fermentprozessen seine Wirkung entfalten. indem es etwa ein beim Menschen nur in minimaler Menge vorhandenes Harnsäure spaltendes Ferment aktiviere. Untersuchungen von Knaffl-Lenz, Wiechowski und auch von Gudzent selbst ergaben aber dafür keinerlei Anhaltspunkte.

3. Kohlehydratstoffwechsel.

Die dem tierischen Organismus mit der Nahrung zugeführten Kohlehydrate bedürfen, soweit es sich um komplizierte Zuckerverbindungen handelt, der hydrolytischen Aufspaltung zu Monosacchariden, um im Darm resorbiert zu werden. Auch die Disaccharide Rohrzucker und Milchzucker werden noch in der Darmschleimhaut unter Mitwirkung intracellulärer Fermente, der Invertase und Lactase zu den einfachen 6atomigen Zuckern abgebaut. Es hat den Anschein, als ob die Gewebszellen nur die ihnen in Form von Hexosen zugeführten Kohlehydrate verwerten können.

In den Sekreten des Verdauungstraktus finden wir eigentlich nur zwei Kohlehydrat spaltende Fermente vertreten: die Amylase oder Diastase, die Stärke zu Dextrin und Maltose abbaut, sowie die Maltase, die hinwiederum Maltose in zwei Moleküle Traubenzucker zerlegt. Als Produktionsstätten kommen die Speicheldrüsen und die Bauchspeicheldrüse in Betracht, für die Maltose auch der Darmsaft. Wie bekannt, stellen die Di- und Trisaccharide ätherartige Verbindungen von Hexosen dar. Auf ähnliche Weise dürften die noch höheren Komplexe, die Polysaccharide, miteinander verbunden sein. Das Zucker spaltende Ferment Diastase bewirkt nun eine hydrolytische Spaltung dieser höheren Zucker ähnlich wie man dieselben im Reagensglas durch verdünnte Säuren in ihre Bausteine zerlegen kann.

Die bei der Diastasespaltung stufenweise auftretenden Zwischenprodukte sind im einzelnen noch nicht mit Sicherheit anzugeben. Es entstehen dabei jedenfalls aus der Stärke Dextrine, das sind amorphe, nicht krystallinische, nicht reduzierende Polysaccharide und Maltose, ein bereits reduzierender Zucker, der durch die Maltase in Glucose umgewandelt wird. Noch unentschieden ist, ob das Stärke spaltende Ferment ein einheitliches ist oder sich aus zwei nacheinander wirkenden Fermenten zusammensetzt, einem die Stärke zu Dextrin verflüssigenden (Amylase) und einem aus Dextrin Zucker bildenden Ferment (Dextrinase). Die Wirksamkeit der Amylase ist eine enorme. Das besonders wirksame Präparat von Shermann und Schlesinger bildete das 92000fache seines Gewichts an Maltose. Nach Pawlow ist die Amylase stets schon in fertigem Zustand, nicht als Zymogen in den Sekreten der Mund- und Bauchspeicheldrüsen vorhanden. Immerhin wirkt Darmsaft auf die Pankreasamylase stark aktivierend, ebenso ein noch unbekannter Stoff der Galle. Wahrscheinlich sind diese kochbeständigen Aktivatoren auf Salz- oder Lipoidwirkung zurückzuführen. Einerseits wissen wir nämlich, daß Dialyse die Wirksamkeit des fermenthaltigen Drüsensekrets abschwächt, das ohne Elektrolyte überhaupt wirkungslos ist. Andererseits erzielte Wohlgemuth durch Kochsalzzusatz eine sehr beträchtliche Steigerung des diastatischen Vermögens, dessen Optimum bei 0,5 Proz. Kochsalzgehalt der Verdauungsflüssigkeit angegeben wird. Es handelt sich um eine spezifisch fördernde Wirkung der Chlorionen. Eine günstige Wirkung üben auch Peptone und Aminosäuren

aus. Terroine und Weill weisen darauf hin, daß die vom Pankreassaft gleichzeitig in Freiheit gesetzten Aminosäuren vielleicht das Milieu der Stärkeverdauung in günstigem Sinne beeinflussen.

Die mit der Nahrung aufgenommene Stärke unterliegt zunächst der Wirkung der von den Speicheldrüsen abgesonderten Amylase, des Ptyalins. Dasselbe findet sich beim Pflanzenfresser und Menschen, nicht bei den Karnivoren. Als Bildungsstätte kommen in erster Linie die Parotis in Betracht, beim Menschen auch die übrigen Speicheldrüsen. Durch gleichzeitig abgesonderte Maltase wird schon in der Mundhöhle eine kleine Menge Glucose frei. Besitzt auch Salzsäure an sich ein geringes Zuckerspaltungsvermögen, so überwiegt doch bei der normalen Konzentration der Salzsäure im Magensaft eine Hemmungswirkung der Diastaseverdauung (Langley), die ihr Optimum bei neutraler Reaktion hat. Trotzdem geht die Ptyalinverdauung im Magen im Innern des Speiseklumpens, der erst allmählich saure Reaktion annimmt, noch eine Zeitlang lebhaft weiter. Mit Ausnahme des Schweins sondert der Säugetiermagen kein Stärke spaltendes Ferment ab. Nach Passieren des Pylorus werden die der Spaltung bisher entgangenen Stärkesubstanzen vom Diastase und Maltase haltigen Pankreassaft verdaut. Wie die Pawlowsche Schule annimmt, ist die Zusammensetzung des Pankreassafts, wie überhaupt die der gesamten Verdauungssäfte hinsichtlich ihres Fermentgehalts weitgehend an die jeweilige Nahrungszufuhr adaptiert. Es fehlt allerdings auch nicht an Untersuchungen anderer Autoren, die dies in Frage stellen. Fehlen oder eine starke Verminderung des diastatischen Ferments in den Faeces ist diagnostisch auf eine Funktionsschädigung des Pankreas zu beziehen (v. Jaksch). Bei Abschluß des Pankreassekrets vom Darm etwa durch ein den Ductus Wirsungianus verlegendes Carcinom tritt diastatisches Ferment in vermehrter Menge ins Blut und weiterhin auch in den Urin über. Mit dem Darmsaft wird nur wenig diastatisches Ferment abgesondert, viel reichhaltiger findet es sich intracellulär in der Darmschleimhaut. Nach Röhmann ist die durch Extrakte der oberen Dünndarmabschnitte zu erzielende diastatische Wirkung eine viel stärkere als die der unteren Darmpartien.

An dieser Stelle sei noch auf die im Darmlumen vor sich gehende fermentative Aufspaltung der Cellulosebestandteile hingewiesen. Bei dem unter Umständen reichlichen Gehalt der Nahrung, besonders des Pflanzenfressers, an Cellulosestoffen, die an sich von den Verdauungssäften schwer angegriffen werden, ist ja das Bestehen eines zu löslicheren, resorbierbaren Produkten führenden Vorgangs von größter Wichtigkeit. Im Darmkanal der Wirbeltiere finden sich keine Cellulose spaltenden Fermente, sog. Cellulosen, wie sie z. B. bei Wirbellosen von Biedermann und Moritz im Lebersekret von Schnecken und Flußkrebsen nachgewiesen wurden. Ellenberger hat die Theorie aufgestellt, die Celluloseverdauung werde von in der pflanzlichen Nahrung selbst enthaltenen Fermenten eingeleitet. Konnten dafür auch keine experimentellen Beweise gebracht werden, so besteht

andererseits die Tatsache zu Recht, daß vor allem beim Pflanzenfresser, doch auch beim Menschen die im Gemüse und Obst enthaltenen Cellulosebestandteile zu einem je nach der Verweildauer der Speisen im Darmtraktus wechselndem hohen Prozentsatz verwertet werden können. Biedermann klärte diese Widersprüche auf, indem er auf die Bedeutung der symbiotisch angesiedelten Darmbakterien hinwies. Ihrer Tätigkeit im Pansen der Wiederkäuer, Blinddarm und Dickdarm der übrigen Pflanzenfresser und des Menschen ist die Umwandlung der Nahrungscellulose in resorbierbare Spaltprodukte zuzuschreiben. Und zwar dürfte dieser Vorgang analog der Sumpfgasgärung vor sich gehen, wobei Methan, Wasserstoff, Kohlensäure und flüchtige Fettsäuren entstehen. Pringsheim gelang auch durch experimentelle Beeinflussung derartiger Mikrobenkulturen die Darstellung von Glucose und Milchsäure, Abbaustufen, die dann im Organismus weitere Verwertung finden können.

Kehren wir nun zu den Kohlehydrat spaltenden Fermenten der Darmschleimhaut zurück, so sind neben dem reichlichen Vorkommen von Maltase noch zwei weitere Disaccharide spaltende Fermente, die Invertase und die Lactase, beim Durchtritt der entsprechenden Doppelzucker in der Darmwand wirksam. Die Invertase oder Sacharase zerlegt den die Ebene des polarisierten Lichts nach links drehenden Rohrzucker in l-Fructose und d-Glucose. Schon Claude Bernard war diese Fähigkeit der Darmschleimhaut bekannt, Röhmann stellte als erster fest, daß dieses Ferment hauptsächlich als intracelluläres Enzym seine Wirksamkeit entfaltet. Sein Vorkommen dürfte normalerweise auf die Darmschleimhaut beschränkt sein. Entgegen dem reichlichen Gehalt des Blutes an Maltase fehlt im Blut die Invertase. Erst durch parenterale Vorbehandlung mit Rohrzucker gewinnt auch das Blutserum, wie Weinland sowie Abderhalden und seine Mitarbeiter zeigen konnten, Rohrzucker spaltende Eigenschaften. Diese Antigenwirkung der Kohlehydrate ist nur bedingt spezifisch, da daneben auch Milchzucker spaltendes Ferment im Blutserum nachweisbar ist. Wie aus Untersuchungen von Kumagai in Röhmanns Laboratorium hervorgeht, ist diese immunisatorisch erzeugte Fermentbildung noch weit komplizierter.

Die Lactase, ebenfalls ein intracelluläres Ferment der Darmschleimhaut, zerlegt Milchzucker in d-Glucose und d-Galaktose. Lactase findet sich im Darm junger Tiere, auch beim Säugling, um meist nach der Lactationszeit wieder zu verschwinden. Schon im fötalen Leben konnte Lactase von Cohnheim im Darm von Hunden und Katzen nachgewiesen werden. Nach Plimmer behalten die omnivore Katze und das Schwein ihr Milchzucker spaltendes Vermögen während des ganzen Lebens bei. Daß durch Milchfütterung bei älteren Tieren, wie von Weinland behauptet, Lactase wieder hervorgerufen werden könnte. wird von Plimmer bestritten. In der Milch ist von Stoklasa Lactase nachgewiesen worden.

Es werden also die Kohlehydratverbindungen zum Teil erst in der Darmschleimhaut zu Monosacchariden abgebaut. Nach ihrer Re-

sorption gelangen sie zunächst auf dem Blutweg in die Leber. Die Leber nimmt im Zuckerstoffwechsel eine ganz hervorragende Stellung ein. Sie entfaltet eine große regulatorische Tätigkeit, insofern dort normalerweise der resorbierte Blutzucker, soweit er nicht im Bedarfsfall sofort verbrannt wird, in Form von Glykogen eine Aufspeicherung erfährt. Der Zuckergehalt des Pfortaderbluts übertrifft um ein Vielfaches den auf einem ziemlich konstanten Niveau gelegenen Zuckerspiegel des Blutes der übrigen Körpervenen. Bei außergewöhnlich starker Glykogenanreicherung machten die Glykogenvorräte 14 Proz. des Organgewichts der Leber aus. Als Glykogenbildner kommen in erster Linie Glucose und Lävulose in Betracht, weniger geeignet ist Galaktose. Rohrzucker und Milchzucker müssen erst im Darm gespalten werden, um als Glykogenbausteine zu dienen. Einzelheiten über den bei der Glykogenbildung statthabenden synthetischen Vorgang sind uns nicht bekannt. Es handelt sich jedenfalls um eine unter Anhydrierung stattfindende Polymerisation. Auch können wir nicht angeben, welche Rolle den Fermenten bei diesem synthetischen Prozeß zukommt. Einstweilen gelang es im Reagensglas nur, wie an früherer Stelle bereits erwähnt, Disaccharide auf fermentativem Weg aus ihren Spaltprodukten zu gewinnen. Nach Untersuchungen von Kusumoto und Doxiades aus Röhmanns Laboratorium ist auch die Maltase des Blutserums befähigt, in konzentrierter Lösung Glucose zu Disacchariden, vielleicht auch zu Polysacchariden zu synthetisieren.

Besser unterrichtet sind wir über die hydrolytische Wirkung von Gewebsamylasen und -maltasen, die das Glykogen im Bedarfsfall wieder in Traubenzucker zerlegen.

Nebenbei bemerkt kann sicherlich ein Teil des resorbierten Zuckers außer zu Glykogen auch in Fett umgewandelt und als solches abgelagert werden. Andererseits kann auch intermediär aus dem Eiweißkomplex Zucker entstehen (Pawy, Fr. Müller). Man dachte zunächst daran, daß das im Eiweiß präformierte Glucosamin durch Umtausch der Amidogruppe gegen eine Hydroxylgruppe als hauptsächlicher Zuckerbildner in Betracht käme. Doch scheint der Organismus diesen einfachen Austausch nicht leicht ausführen zu können. Es steht vielmehr fest, daß der aus Eiweiß gewonnene Zucker vorwiegend den Aminosäuren wie Glykokoll, Alanin und anderen entstammt, vielleicht auf dem Umweg über die Milchsäure. Ob daneben z. B. beim schweren Diabetes eine Zuckerbildung auch aus Fett in größerem Maßstab statthat, ist einstweilen noch nicht mit Sicherheit entschieden. Jedenfalls sind wir über die Mitwirkung von Fermenten bei derartigen Prozessen ganz im unklaren.

Wie schon erörtert, setzen die Glykogendepots den Organismus jederzeit instand, Zuckermaterial zu mobilisieren. Die Aufspaltung dieses Reservestoffs zu Hexosen bewirken die Gewebsdiastasen. Die intracellulären Amylasen und Maltasen sind, wie wir wissen, sehr verbreitete Organfermente. Sie sind nahezu in allen Organen nachgewiesen worden, in reichlicher Menge auch im Blut. Die Wirkung der

Leberdiastase kannte bereits Claude Bernard, der feststellte, daß aus dem Organismus entfernte Leberstückchen innerhalb von 24 Stunden ihr Glykogen in Zucker verwandeln. Wie bei den anderen uns bekannten intracellulären Enzymen muß im Reagensglasversuch auch die Leberdiastase erst durch Manipulationen, die die Zelle zum Absterben bringen, in Freiheit gesetzt werden, wenn man ihre Wirkung in Preßsäften demonstrieren will.

Neben der Leber sind auch die Muskeln sehr diastasereich, vor allem nach Untersuchungen von Kisch der Herzmuskel. Durch experimentelle Muskelreizung wurde keine nachweisbare Beeinflussung des Diastasengehalts erzielt.

Wie schon erwähnt, ist das Vorkommen von Diastase und Maltase in den Organen ein ubiquitäres, auch der Gehalt des Blutserums ist ein sehr hoher. Man nimmt allgemein an, daß diese Fermente aus den Organen ins Blut abgegeben werden, und zwar nicht ausschließlich vom Pankreas, sicherlich auch von der Leber. Ein Teil der Blutdiastase geht in den Harn über. Man hat neuerdings die Bestimmung der Diastasenausscheidung im Urin für die Klinik nutzbar zu machen versucht. Die Veränderung der Diastasenwerte bei Diabetes mellitus sind nicht eindeutige (Wynhausen), dagegen spricht starke Vermehrung der Urindiastase für eine Sekretstauung in der Bauchspeicheldrüse. Bei Nephritis fand man häufig sehr niedere Diastasenwerte des Urins. Dieses Sinken der Urindiastasenmenge wird als Ausdruck einer herabgesetzten Nierendurchlässigkeit aufgefaßt. Auf dieser Basis hat Wohlgemuth eine Methode der funktionellen Nierendiagnostik zur Feststellung einseitiger Nierenerkrankungen auszuarbeiten versueht.

Ferner war man natürlich bemüht, das Verhalten der Organ- und Blutdiastase unter den verschiedensten experimentellen Bedingungen zu studieren, um einem eventuellen Zusammenhang mit pathologischer Störung des Zuckerstoffwechsels nachzuspüren. Die verschiedenen Autoren sind dabei, wie wir vorweg bemerken wollen, zu den widersprechendsten Resultaten gelangt, so daß wir weit entfernt sind, die Verhältnisse einigermaßen klar zu übersehen. Auch sind natürlich experimentelle, am Tier oder am überlebenden Organ erhobene Befunde nur sehr bedingt auf den menschlichen Diabetes zu übertragen. Bei der Mannigfaltigkeit der qualitativen und quantitativen Störungen im Kohlehydratstoffwechsel, die beim Diabetes in Erscheinung treten können, bei der voraussichtlichen Verschiedenartigkeit der diese Störungen hervorrufenden primären Schädigungen, werden wir nicht erwarten dürfen, vorerst zu einer einheitlichen Auffassung ihrer letzten Ursachen gelangen zu können. Dies gilt sowohl für die allgemein theoretischen Anschauungen über die Ätiologie des Diabetes mellitus, wie für die spezielle Frage, inwiefern Abweichungen der Fermenttätigkeit den Störungen des Kohlenhydratstoffwechsel zugrunde liegen. Die Lösung dieses Problems ist um so schwieriger, als wir zur Zeit noch über die normalen Verhältnisse der Zuckerverbrennung recht unzureichend unterrichtet sind.

Es lag natürlich nahe, die sowohl beim experimentellen wie beim menschlichen Diabetes beobachtete Glykogenverarmung der Leber auf eine erhöhte Tätigkeit der Leberamylase zurückzuführen. Die dadurch bedingte, übermäßige Mobilisierung der Glykogendepots sollte sekundär eine Hyperglykämie auslösen und damit zur Glykosurie führen. Der Diastasengehalt der diabetischen Leber ist aber nicht erhöht, bei pankreasdiabetischen Hunden nach Zegla sogar vermindert, ebenso der Diastasengehalt des Blutes (Lépine). Ausgehend von den neueren Anschauungen über die Rolle der Nebennieren für die Mobilisierung der Glykogendepots der Leber untersuchte man, ob die Menge der Leberdiastase bei Adrenalinglykosurie erhöht sei. Schirokauer und Wilenko stellten keine derartige Beziehung fest, ähnliche Resultate erhielt Macleod, der beim Hund durch Splanchnicusreizung keine Steigerung des Diastasengehalts der Leber erzielen konnte. Auch Starkenstein fand nach der Piqûre und nach Adrenalininjektionen keine deutlichen Veränderungen der Leberdiastasewerte. Es entbehrt also die ursprüngliche Annahme einer vermehrten Bildung von Leberdiastase und dadurch veranlaßter erhöhter Glykogenausschwemmung beim Diabetes der experimentellen Bestätigung.

Äußerst interessante, von Hofmeister in Gemeinschaft mit Ishimori ausgeführte Versuche lassen uns zunächst den bei der Piqûre-Glykosurie auftretenden Glykogenschwund in seinen Beziehungen zum Diastaseabbau übersehen. Hofmeister konnte auf mikrochemischem Wege feststellen, daß das Kaninchen beim Zuckerstich mit einer ganz anderen Form von Glykogenabgabe reagiert als im Hungerzustand. Bei Nahrungsentziehung beginnt der Glykogenschwund in der Peripherie und schreitet allmählich nach der Zentralvene zu fort. Ganz anders beim Zuckerstich, bei dem das Glykogen massenhaft in die zwischen den Zellen gelegenen erweiterten Gefäßcapillaren und Lymphräume auswandert. Entgegen der allmählichen Glykogenabgabe beim hungernden Tier handelt es sich hier also um eine plötzliche Überschwemmung des Blutkreislaufs mit Leberglykogen, das nunmehr, wie Hofmeister annimmt, von dem diastatischen Blutferment leichter angegriffen wird. Damit kommt es zur Hyperglykämie und konsekutiver Glykosurie. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß dieser zu Glykosurie führende Modus der Glykogenausschüttung auch für gewisse Formen von traumatischem Diabetes des Menschen, z. B. nach Schädelverletzungen, ja überhaupt für die nervösen Formen Geltung haben kann.

Die ganze Frage der Mobilisierung des Glykogens ist in der Leber durch neuere interessante Untersuchungen von E. I. Lesser in ganz andere Bahnen gelenkt worden. Es fehlte bisher eine Erklärung dafür, warum bei Winterfröschen ein postmortaler Glykogenschwund in der Leber nicht nachweisbar war im Gegensatz zum Verhalten des gleichen Organs in den Sommermonaten. An diastatischem Ferment selbst ermangelte es dabei nicht, das Ferment ist im ersten Fall offenbar nur verhindert, in Tätigkeit zu treten. Durch eingreifende Maßnahmen, die die Zellstruktur zerstören, was man z. B. durch Gefrieren und Wieder-

auftauen der Lebermasse erreichen kann, ist auch in den glykogenfesten Wintermonaten ein starker Abbau des Glykogens zu erzielen. Die Verhältnisse sind nicht anders zu deuten, als daß die Leberdiastase und das Glykogen innerhalb der intakten Zelle räumlich getrennt sind, eine Vorstellung, die bereits Cl. Bernard und Schiff vorschwebte, wenn sie zum Verständnis des herabgesetzten Zellstoffwechsels beim Winterschläfer darauf hinweisen, daß auch in den Zellen der bitteren Mandeln trotz gleichzeitiger Anwesenheit von Emulsin und Amygdalin wegen einer räumlichen Trennung von Ferment und Substrat eine Umsetzung unterbleiben könne.

Das prinzipiell Wichtige dieser experimentell gut begründeten Auffassung Lessers beruht demnach darin, daß die fermentative Wirkung in hohem Maße von der Zellstruktur abhängig ist und z. B. bei einem für Glykogen und Leberdiastase bestehenden Diffusionshindernis gehemmt wird. Andererseits können wir bei erhöhtem Glykogenabbau die bisher durch nichts bewiesene Annahme einer erhöhten Fermentproduktion, beziehungsweise einer gesteigerten Aktivierung der Leberdiastase entbehren, indem wir uns nach dem Ergebnis der Lesserschen Untersuchungen den Sekretionsmechanismus nach der Richtung einer Begünstigung des Zusammentretens von Glykogen und Diastase verschoben denken. Damit decken sich auch bereits von Warburg geäußerte Vermutungen, der sich die Diastase an Strukturbestandteile der Zellenwand absorbiert vorstellt. Es ist nicht von der Hand zu weisen, daß diese zunächst nur für die Glykogenolyse gültigen Anschauungen einen Schulfall von allgemeinerer Gültigkeit für die Fermenttätigkeit darstellen können; ihr heuristischer Wert für die Beurteilung der diabetischen Stoffwechselstörung, wie er sich aus weiteren Arbeiten von Lesser ergab, wird noch zu erörtern sein.

Neben der dominierenden Rolle der Leber als Regulationsorgan im Kohlehydratstoffwechsel ist seit der Entdeckung des Pankreasdiabetes durch v. Mering und Minkowski auch das Pankreas in seinen Beziehungen zu Störungen des Kohlehydratstoffwechsels eifrig studiert worden. Bekanntlich ist das Vermögen des Diabetikers, Glykogen zu speichern, unter Umständen stark geschädigt, beim pankreasdiabetischen Tier sicherlich hochgradig herabgesetzt. Man dachte deshalb auch daran, diese wahrscheinlich fermentative Störung der Glykogensynthese mit dem Ausfall der Pankreasfunktion in Zusammenhang zu bringen. Von der Annahme ausgehend, daß die nämliche Diastase, die Glykogen abbaut, auch bei der Glykogensynthese eine Rolle spiele, legte man sich die Frage vor, ob vielleicht der mangelhafte Übertritt von Pankreasdiastase ins Pfortaderblut die Glykogensynthese beeinträchtige. Dagegen sprachen aber schon die Beobachtungen von Ehrmann und Wohlgemuth, aus denen hervorgeht, daß das Blut der Vena pancreatico-duodenalis nicht diastasenreicher ist als das Blut der übrigen Körpervenen. Immerhin fand Wohlgemuth den Gehalt des Pankreasvenenblutes an diastaseaktivierenden Substanzen erheblich gesteigert. Bei Unterbindung des Pankreasausführungsgangs

findet anscheinend eine Überschwemmung des Blutserums mit diastatischem Ferment statt. Die Leber wird sehr glykogenarm und zwar nach dem Modus, der von Hofmeister beim Hungertier beobachtet wurde. Der gleiche Effekt wurde durch Injektion von Pankreasextrakt in den venösen Kreislauf nur erzielt, wenn der Extrakt in einen Ast der Vena mesenterica injiziert wurde, nicht bei Einverleibung in die Ohrvene. Nun findet aber bei einer durch Unterbindung des Pankreasausführungsgangs erzeugten Hyperglykämie nicht wie beim Diabetes mellitus ein Übertritt von Zucker in den Harn statt, ein Beweis dafür, daß diese an sich interessanten experimentellen Untersuchungen zum Diabetesproblem selbst wenig Beziehungen haben dürften.

Wenden wir uns nun zu der Frage, wie der fermentative Abbau des Traubenzuckers im Tierkörper vor sich geht. Spitzer war geneigt, das glykolytische Ferment für ein Oxydationsferment zu halten. Jacoby zeigte aber, daß die beiden Vorgänge Glykolyse und Oxydation verschiedene sind. So konnte er unter anderem nachweisen, daß bei einer Temperatur von 70° die Aldehydasewirkung nicht erheblich beeinträchtigt, die glykolytische Wirkung bereits völlig aufgehoben war. Die Anschauung, daß beim Diabetiker das Oxydationsvermögen der Gewebe im allgemeinen geschädigt sei, ist schon lange aufgegeben. Werden doch dem Zucker so nahe verwandte Stoffe wie Gluconsäure, Glucuronsäure, Glucosamin ohne weiteres verbrannt. Die normale Zuckerverbrennung geht also offenbar ganz andere Wege.

Schon an früherer Stelle wurde auseinandergesetzt, daß wenigstens bei der ersten Aufspaltung des Zuckermoleküls Umlagerungen, wie sie von Gärungsfermenten anaerob eingeleitet werden, eine Rolle spielen dürften. Dabei wird der Traubenzucker zunächst in Komplexe von zwei und drei Kohlenstoffen gespalten, die dann als leichte oxydable Körper unter Sauerstoffeinwirkung noch weiter verbrannt werden können. Bei Fortdauer der anäroben Verhältnisse könnte Alkohol, unter den Verhältnissen des tierischen Organismus wohl in erster Linie Milchsäure entstehen. Diese hypothetischen, noch lange nicht geklärten Vorgänge fanden bereits eine eingehendere Erörterung. Es wurde auch darauf hingewiesen, wie schwer das glykolytische Ferment ohne Schädigung seiner Wirksamkeit zu isolieren ist und wie leicht die bei der Zuckeraufspaltung entstehenden Endprodukte von den Versuchsbedingungen beeinflußt werden. Vor allem muß auch bei allen derartigen Versuchen auf Ausschluß von Bakterienzersetzung strengstens geachtet werden.

Der Nachweis eines glykolytischen Enzyms könnte für die verschiedensten Tierorgane als erbracht angesehen werden, wenn sich die einstweilen noch stark bezweifelten Befunde Stoklasas und seiner Schüler bestätigen sollten. Die Tatsache, daß Stoklasa als Produkt der anaeroben Zuckerzerstörung neben Kohlensäure und Milchsäure auch reichlich Alkohol vorfand, dessen Auftreten intra vitam in dem Maße nicht zu beobachten ist, wäre nicht geeignet, die Bedeutung seiner Befunde zu beeinträchtigen. Bei Verwendung von Organpreßsäften könnten natürlich leicht andere Endprodukte erhalten werden als bei der Zucker-

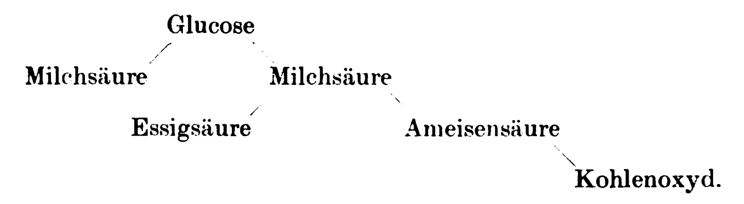
spaltung in der lebenden Zelle. Das prinzipiell Wichtige der Beobachtungen einer anaeroben Zuckerzerstörung durch tierische Gewebe bliebe bestehen.

Eine weitere Stütze für die Annahme glykolytischer Gewebsfermente ist die glykolytische Fähigkeit des Blutes. Das Serum selbst entbehrt derselben, doch sind die weißen und die roten Blutkörperchen, die ja schließlich als zirkulierende Gewebszellen aufzufassen sind, ein lehrreiches Demonstrationsobjekt der glykolytischen Zellwirkung.

Gegen diese Versuche wurde vielfach der Einwand erhoben, der Zuckerzerfall könne allein auf einer Alkaliwirkung des Blutes beruhen, da ja bekanntlich verdünnte Alkalien schon allein bei Körpertemperatur Zucker zu zersetzen vermögen. Nach Untersuchungen von Michaelis und Rona kann aber die Alkalescenz des Blutes in der für glykolytische Versuche in Betracht kommenden Versuchsdauer keinerlei analytisch nachweisbaren Verluste an Traubenzucker bedingen. Rona und Döblin konnten für die Glykolyse des Blutes Sauerstoffeinwirkung ausschließen, da sie dieselbe auch in reiner Wasserstoffatmosphäre beobachteten. Die Glykolyse scheint nach ihren Untersuchungen an die Intaktheit der Formelemente des Blutes gebunden, da schon eine durch Wasserzusatz bewirkte Hämolyse die Glykolyse aufhebt. In durch Saponin lackfarben gemachtem Blut fand dagegen Edelmann die Glykolyse nur abgeschwächt.

Rona und Arnheim weisen noch auf die Bedeutung der geeigneten Reaktion des Mediums hin. Auch durch Hämolyse wurde der glykolytische Prozeß nicht gestört, wenn bei Anwesenheit von Phosphaten und Natriumbicarbonat die Blutkalescenz gewahrt blieb. Neuere interessante Beobachtungen von Rona und Wilenko über die Abhängigkeit des Zuckerverbrauchs des überlebenden Herzens von der H-Ionenkonzentration der Durchspülungsflüssigkeit sprechen ebenfalls für die Wichtigkeit dieses Moments.

Die bei der Glykolyse des Blutes auftretenden Produkte wurden von Slosse eingehend studiert. Folgendes Schema veranschaulicht den Chemismus des glykolytischen Vorgangs:



Auf anderem Wege, nämlich am überlebenden durchblutenden Organ, haben Emden und seine Mitarbeiter in zahlreichen vorbildlichen Arbeiten versucht, über den Abbau des Zuckermoleküls Klarheit zu gewinnen. Nach ihren Ergebnissen müssen wir dabei als erste Veränderung, die der Zucker eingeht, ähnlich wie bei der Zuckervergärung, einen synthetischen Prozeß annehmen. Es tritt zunächst ein Lactacidogen genanntes Zwischenprodukt auf, das wahrscheinlich eine Zuckerphosphor-

säureverbindung ist. Erst aus dieser Vorstufe würde weiterhin die Milchsäure gebildet. Ferner wurde festgestellt, daß Aldehydgruppen, so vornehmlich das Glycerinaldehyd, dem wir ebenfalls bereits bei der Hefegärung begegnet sind, sowohl für den Zuckerabbau wie für den Zuckeraufbau als Zwischenstufen von besonderer Bedeutung sind. Da aber die auf diesem Wege gewonnene Einsicht in die intermediären Vorgänge des Zuckerstoffwechsels ganz unabhängig von einer gleichzeitigen Feststellung dabei in Betracht kommender fermentativer Umsetzungen erhalten wurde, soll hier auf nähere Einzelheiten nicht eingegangen werden.

Auch für die Glykolyse erwies sich die Mitwirkung bestimmter Pankreasbestandteile als bedeutungsvoll. Durch eine kochbeständige Substanz des Pankreas wird, wie de Meyer feststellen konnte, die glykolytische Kraft des Blutes ganz erheblich gesteigert. Dieser Autor spricht geradezu von einer Art Amboceptorwirkung dieser Pankreassubstanz im Verein mit einem glykolytischen, an sich wenig wirksamem Proferment. In Einklang mit dieser Funktion eines Pankreashormons stehen die Resultate von Tierexperimenten. Van de Put und Edelmann fanden die glykolytische Kraft des Blutes von pankreaslosen Tieren stark herabgesetzt, einige Zeit nach der Operation ganz aufgehoben. Diese Befunde scheinen geeignet, die so heftig bekämpften Anschauungen von Lépine über die Beziehungen der Blutglykolyse zur Pankreastätigkeit, wenn auch in etwas modifizierter Form, wieder zur Geltung zu bringen. Auch Cohnheim hatte bereits mit anderer Versuchsanordnung auf eine die Zuckerspaltung aktivierende Fähigkeit von Pankreasextrakten hingewiesen. Getrennt digerierte Muskel- und Pankreaspreßsäfte wiesen keine Zuckerspaltung auf, wohl aber, wenn sie vereint wurden. Dabei sollen quantitative Verhältnisse eine Rolle spielen. Gleichzeitig und unabhängig fand Rahel Hirsch eine starke Vermehrung des Glykolyse autolysierenden Lebergewebes durch Pankreaszusatz. Die Resultate Cohnheims werden von Hall durchaus bestätigt, von Claus und Embden bestritten. De Meyer will jedes glykolytische Vermögen von Organzellen auf nicht genügend entfernte Blutbeimengungen zurückgeführt wissen.

Die Untersuchungen von Knowlton und Starling schienen zunächst ebenfalls zugunsten eines aktivierenden Einflusses des Pankreas bei der Zuckerzerstörung zu sprechen. Am überlebenden Herzlungenpräparat war der Zuckerverbrauch des normalen Herzens höher wie der des Herzens eines pankreasdiabetischen Tieres. Doch mußte Starling selbst bei verbesserter Methodik in einer späteren, gemeinsam mit Patterson verfaßten Arbeit seine früheren Schlußfolgerungen wieder fallen lassen. M. Landsberg und Morawitz, die als Versuchsobjekt Blutzellen pankreasloser Tiere wählten, fanden ebenfalls, daß diese nicht weniger Zucker zerstörten, wie Blutzellen normaler Tiere. Der Zuckerverbrauch normaler Blutzellen war im Serum von pankreaslosen Tieren gleich groß wie im Serum von normalen Tieren. Ebensowenig ergab sich ein Unterschied im Zuckerverbrauch arbeitender Muskeln pankreas-

diabetischer Hunde gegenüber dem normaler Muskeln. Damit stimmen auch frühere Versuche von Macleod und Pearce überein, wonach die Gesamtmuskulatur des normalen und pankreasdiabetischen Tieres in ihrem Vermögen, Kohlenhydrate zu zerstören, nicht voneinander abweichen.

Es fehlt demnach, da sich die Gewebe des Normaltieres und des pankreasdiabetischen Tieres in der Höhe des Zuckerverbrauchs nicht voneinander unterscheiden, in dieser Richtung jede experimentelle Stütze für die so viele Jahre im Vordergrund stehende Theorie des Diabetes, die in einer Hemmung des Zuckerabbaues das Charakteristische der Stoffwechselstörung dieser Krankheit sah. Demgegenüber betonte von Noorden schon vor längerer Zeit die Bedeutung einer vermehrten Zuckerbildung als primären, zu Diabetes führenden Vorgang.

Ohne auf das verwickelte Problem der Theorie des Diabetes mellitus hier im einzelnen näher einzugehen, möchte ich doch darauf hinweisen, daß uns die Fortführung der obenerwähnten wichtigen Untersuchungen Lessers mit neuen Tatsachen bekannt gemacht hat, die die von Noordenschen Anschauungen zu stützen geeignet sind. Lesser konnte nämlich an der zwei Tage nach der Pankreasexstirpation herausgenommenen Froschleber eine verstärkte Hydrolyse des Glykogens und vermehrte Zuckerbildung zeigen. Da bei dieser Versuchsordnung Einflüsse des Zentralnervensystems, sowie irgendwelche reflektorisch wirkende Reize ausgeschaltet sind, ist es erwiesen, daß entsprechend den bereits oben entwickelten Vorstellungen als Folge der Pankreasexstirpation eine Veränderung in den Leberzellen selbst eingetreten sein muß. Diese beruht nicht etwa in einer vermehrten Diastasenbildung, sondern in Zustandsänderungen der Zellstruktur, wodurch eine räumliche Trennung zwischen Diastase und Glykogen in der Leberzelle aufgehoben wird. In diesem Sinne kann man die Funktion des Pankreas normalerweise als den diastasischen Prozeß dämpfend ansehen. War doch bereits von Minkowski mitgeteilt, daß die Leber pankreasdiabetischer Tiere glykogenarm bzw. glykogenfrei wird.

Handelt es sich nach Lessers Beobachtungen beim Pankreasdiabetes um eine durch den Wegfall des Pankreashormons bewirkte direkte Einwirkung auf den diastatischen Prozeß in der Leber, so müssen wir uns beim Adrenalindiabetes den im Prinzip wohl gleichsinnig gestörten Mechanismus der räumlichen Trennung von Leberdiastase und Glykogen nach Fröhlich und Pollack auf dem Umweg über sympathische Nervenendigungen in der Leber bewirkt vorstellen. Zu einer ähnlichen Auffassung gelangten bereits Macleod und Pearce, wenn sie die Einwirkung der Nebennieren auf die Überführung des Leberglykogens in eine leichter angreifbare Form auf nervöse, nicht auf über dem Blutweg vor sich gehende Einflüsse zurückführten. Nach den von Lesser begründeten Anschauungen wird es verständlich, daß eine nach Splanchnicusreizungen auftretende Hyperglykämie nicht mit einer nachweisbaren Zunahme des Diastasengehaltes der Leber einhergehen muß. Nach neueren Versuchen von Lesser ist nicht einmal bei direkter Zufuhr von Adrenalin zu der

mittels Ringerlösung durchspülten Froschleber, trotz starker Zuckerbildung in der aus der Leber austretenden Durchspülungsflüssigkeit, eine vermehrte Diastasenbildung nachweisbar. Auch dieses Verhalten wird uns nur durch die Vorstellung einer räumlichen Trennung von Glykogen und Diastase in der Leberzelle verständlich, wobei es sich offenbar um einen reversiblen Mechanismus handeln muß, da eine deutliche Nachwirkung nach Aussetzen der Adrenalinzufuhr nicht vorhanden ist.

Durch diese Untersuchungen sind wir jedenfalls über die Wirkungsweise des chromaffinogenen Sensibilisators, der entgegen der dämpfenden Wirkung des Pankreas eine Reizwirkung auf den zuckerbildenden Apparat in der Leber ausübt, eingehender unterrichtet.

Wenn trotz aller dieser für die Überproduktionstheorie sprechenden Tatsachen, namentlich mit Rücksicht auf die Ergebnisse des Stoffwechselversuchs beim pankreasdiabetischen Tier und bei schweren Formen des menschlichen Diabetes immer wieder, wie neuerdings besonders von Falta, darauf hingewiesen wird, daß man der Annahme einer Störung des fermentativen Zuckerabbaues beim Diabetes mellitus nach wie vor nicht entraten könne, so ist vielleicht die auch von Lesser vertretene Auffassung gerechtfertigt, der eine Hemmung des Zuckerabbaus erst als eine sekundäre Störung ansieht.

Dafür spricht der Nachweis dieser Oxydationsstörungen erst in späteren Stadien des Pankreasdiabetes, während bereits vom ersten Tage an Hyperglykämie und Glykosurie zu finden ist. Mit dem rapiden Fortschreiten des Glykogenzerfalls in der Leber dürfte eine irrtümlicherweise als Oxydationsstörung gedeutete mangelhafte Verwertung des Nahrungszuckers einhergehen, der dann das Fett nicht mehr isodynamisch vertreten kann. Mit Johannsen nimmt Lesser an, daß Glykogensynthese in der Leber und Verbrennung von Nahrungszucker koordinierte Vorgänge sind, die nur vor sich gehen, wenn die Leber einen gewissen Glykogengehalt nicht unterschreitet. Eine Glykolyse durch andere Gewebe des pankreasdiabetischen Tieres, etwa durch Muskelgewebe, kann dessenungeachtet erhalten sein, eine primäre Oxydationsstörung der Kohlehydrate gibt es im Pankreasdiabetes nicht.

Gar vieles ist heute noch für die sehr komplizierten Stoffwechselstörungen des menschlichen, wohl nicht ganz einheitlichen Diabetes mellitus problematisch. Wie zu Claude Bernards Zeiten sind wieder Veränderungen des Zuckerstoffwechsels in der Leber in den Mittelpunkt gerückt. Die Bedeutung der hier angeführten wichtigen Untersuchungen Lessers beruht darin, daß sie die Art und Weise der Beteiligung vom Normalen abweichender Fermenteinwirkungen dem Verständnis nähergebracht haben.

4. Fettstoffwechsel.

Die Beurteilung der physiologischen Bedeutung der fettspaltenden Verdauungsfermente hängt wesentlich von den Anschauungen über die Form der Fettresorption im Darmkanal ab. Lange Zeit herrschten darüber stark divergierende Ansichten. Es stand zur Erörterung, ob

ein großer Teil des Fettes auch in Emulsionsform das Darmepithel passieren kann, oder ob durchweg eine Spaltung des Neutralfetts in Glycerin und Fettsäuren vorangehen muß. Erstere Anschauung schien lange deshalb die plausiblere zu sein, weil schon in der Darmwand wieder ausschließlich Neutralfett angetroffen wird und so die Annahme einer vorherigen Spaltung überflüssig erschien. Nun ist aber die Darmschleimhant sicher befähigt, auch aus den Fettspaltungsprodukten Neutralfett zu synthetisieren. Selbst wenn einem Tier nur Fettsäuren verfüttert werden, sind seine Chylusgefäße mit Neutralfett angefüllt (J. Munk und O. Frank). Die Darmschleimhaut kann also sogar das fehlende Glycerin noch zur Verfügung stellen. Interessant ist ferner die Beobachtung Franks, daß sich auch verfütterte Monoglyceride als Triglyceride im Chylus vorfinden. Es ist dies gar nicht anders zu erklären, als daß dieser Umwandlung eine Spaltung des Monoglycerins zur Gewinnung der für das Triglycerid nötigen Fettsäuregruppen vorangehen muß. Schließlich ist mit der Vorstellung, daß emulsionierte Stoffe von der Darmschleimhaut resorbiert werden, auch die Tatsache schwer vereinbar, daß Lanolin oder Paraffin in feinster Emulsion im Darmkanal vollkommen unresorbierbar sind.

Ist auch kein direkter Beweis zu bringen, daß Fette in Emulsionsform überhaupt nicht resorbiert werden können, so erfährt doch offenbar der überwiegende Teil des Nahrungsfettes vor seiner Resorption im Darmkanal eine Aufspaltung. Der Mechanismus dieser Fettspaltung besteht darin, daß die Neutralfette, die ja Esterverbindungen des Glycerins mit Fett darstellen, durch die Lipasen der Verdauungsdrüsen in ihre Bestandteile zerlegt werden. Wir kennen auch analoge Fermente, sogenannte Esterasen, die noch einfachere Verbindungen organischer Carbonsäuren mit Alkoholen wie Äthylbutyrat spalten. Weiterhin gehören zur Gruppe der fettspaltenden Fermente die Enzyme, die die für den tierischen Stoffwechsel so wichtigen Lipoide, die Cholesterinester und die im Lecithin vorkommenden esterartigen Verbindungen lösen. Ob die Abtrennung der letzteren zu einer besonderen spezifisch Lecithin spaltenden Fermentgruppe berechtigt ist, kann einstweilen noch nicht entschieden werden. Dagegen scheinen die Lipasen des tierischen Organismus einer einheitlichen Gruppe anzugehören, gleichviel ob wir als Methode ihres Nachweises ihre Einwirkung auf einfache Ester oder auf die echten Fette studieren. Das Optimum ihrer Wirkung liegt meist bei 40°.

Im Verdauungskanal kommen drei Lipasen in Betracht, deren Unterscheidung nach verschiedenen charakteristischen Eigenschaften durchführbar ist: das fettspaltende Ferment des Magens, des Pankreas und des Darmsaftes. Das Vorhandensein eines eigenen fettspaltenden Ferments im Magensaft wurde erst durch die Untersuchungen von Volhard und seiner Schüler an Hunden mit Pawlowscher Magenfistel sichergestellt. Die Resultate der Untersuchungen Boldyreffs zwar, die ergeben hatten, daß es nach fettreichen Mahlzeiten bei offenem Pylorus zu einem Rückfluß von Galle und Darmsaft in den Magen kommen

kann, schienen dafür zu sprechen, daß die Lipasenwirkung des Magensaftes auf die mit dem Duodenalinhalt eingeführten fettspaltenden Darmfermente zu beziehen sei. Doch ist auch an Hunden mit Magenblindsack das Vorkommen einer Magenlipase nachzuweisen. Dieselbe wird ausschließlich von der Fundusschleimhaut produziert, ist nur emulgiertes Fett wie Eigelb, Milch, Olivenöl zu spalten befähigt, und zwar bis zu etwa 25 Proz. der eingebrachten Menge (Volhard und Zinnser, Heinsheimer). Während die Pankreaslipase bei einer H'-Ionenkonzentration von 10^{-8} das Optimum ihrer Wirkung erreicht, liegt das Optimum für die Magenlipase bei 2×10^{-6}, also bei schwach saurer Reaktion, bei der die Pankreaslipase bereits unwirksam ist (Davidsohn). Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal ist ferner, daß die Magenlipase durch Galle in ihrer Wirksamkeit nicht gefördert wird (Laqueur). Im Magensaft des Menschen ließ sich das gleiche fettspaltende Ferment nachweisen, das Eigelb bis zu einem gewissen Prozentsatz spaltete. Der Gehalt an Magenlipase soll bei Hyperacidität herabgesetzt sein, bei Achylie wurde sie vermißt (Heinsheimer). Es ist auffällig, daß der Säugling, bei dem das Vorkommen aktiver Pankreaslipase in den ersten Wochen noch strittig ist, eine besonders kräftige Magenlipasenwirkung aufweist. Man hat auch daran gedacht, daß die Magenlipase einen Ersatz für die unter gewissen pathologischen Verhältnissen fehlende Pankreaslipase bieten könnte, doch kann derselbe schon deshalb nicht zu hoch angeschlagen werden, weil ja das fettspaltende Ferment des Magensaftes in seiner Wirkung auf emulgiertes Fett beschränkt ist.

Die Pankreaslipase, auch Steapsin genannt, war schon Claude Bernard bekannt. Zunächst fiel die emulgierende Wirkung auf, doch ließ die bei der Einwirkung auf Fette entstehende saure Reaktion bereits auf eine Fettspaltung schließen. Nach Untersuchungen der Pawlowschen Schule ist ja der jeweilige Fermentgehalt der Verdauungssäfte weitgehend der Zusammensetzung der dargebotenen Nahrung angepaßt. So soll auch das Pankreassekret bei fettreicher Nahrung einen erhöhten Steapsingehalt aufweisen. Bei Ausschaltung des Pankreassekretes kommt es zu schweren Störungen in der Fettresorption. Im Tierversuch tritt dabei ein großer Unterschied hervor, je nachdem nur der Ausführungsgang unterbunden oder die Bauchspeicheldrüse ganz exstirpiert wird (Rosenberg). In ersterem Fall ist die Fettausnützung nicht sehr erheblich gestört. Es ist unentschieden, ob dies darauf beruht, daß dann die Pankreaslipase ins Blut übertritt und auch auf diesem Umweg in den Darm gelangen kann oder ob allein der Darmsaft vikariierend eintritt.

Viel schwerere Störungen treten bei einer Totalexstirpation des Pankreas auf. Dann ist die Fettresorption völlig aufgehoben, obgleich, wie Groß nachweisen konnte, auch in den Fettstühlen die Vorbedingungen für eine Resorption gegeben wären, da auch dann in den Faeces eine beträchtliche Menge Fett in gespaltener Form vorhanden ist. Mit Lombroso nimmt auch Groß an, daß dem Pankreas neben seiner für

den Kohlehydratstoffwechsel wichtigen inneren Sekretion ein ähnliches für Fettresorption bedeutungsvolles Hormon zukommt. Doch erscheint diese Hypothese nicht erforderlich, wenn man bedenkt, welch schwere Allgemeinschädigungen eine operative Totalexstirpation des Pankreas hervorruft. Bei schwerer akuter oder chronisch degenerativer Pankreaserkrankung fand Brugsch beim Menschen eine Herabsetzung der Fettresorption bis zu 50 bis 60 Proz., bei gleichzeitiger Störung der Gallensekretion eine noch erheblichere bis zu 80 bis 90 Proz. Im Gegensatz zur Magenlipase ist das Pankreassteapsin auch befähigt, nicht emulgierte Fette zu spalten. Auch ein lecithinspaltendes Enzym wurde im Pankreassaft gefunden (Bokay). Doch ist es noch fraglich, ob diese Lecithasen spezifischer Natur oder mit der Pankreaslipase identisch sind.

Das dritte fettspaltende Ferment liefert, wie von Pawlow und Boldyreff nachgewiesen wurde, der Darmsaft. Auch von Darmsaft wird Lecithin gespalten, indem die Fettsäuren aus ihren Glycerinverbindungen abgetrennt werden (Brugsch und Masuda). Daneben enthält die Darmschleimhaut besonders reichlich ein weiteres spezifisches Ferment, das aus der Glycerinphosphorsäure, einem wesentlichen Bestandteil des Lecithins, die Phosphorsäurekomponente in Freiheit setzt (Großer und Husler). Es können somit auch die Lipoide im Darmkanal vollständig aufgespalten werden. Klinische Untersuchungen von Ehrmann und Knuspe ergaben, daß die Galle auch für die Resorption des Lecithins eine wichtige Funktion ausübt. Bei Gallenabschluß war die Lecithinausnutzung noch stärker herabgesetzt wie bei Pankreasabschluß. Die Lipase des Darmsaftes ist weniger empfindlich wie die des Pankreas, aber auch weniger wirksam. Weiterhin soll sie sich auch dadurch unterscheiden, daß sie in ihrer Wirksamkeit durch Gallenzusatz nur in geringem Maße aktiviert wird.

Es ist nunmehr noch kurz der sehr wichtigen Rolle zu gedenken, die der Galle bei der fermentativen Fettspaltung zukommt. Gewisse Gallenbestandteile sind nämlich äußerst kräftige Aktivatoren für das Pankreassteapsin. Dasselbe wird vorwiegend in Zymogenform sezerniert und durch Gallenzusatz in spezifischer Weise aktiviert (Babkin). Wie Untersuchungen von v. Fürth und Schütz sowie von Magnus ergaben, sind dafür die gallensauren Salze verantwortlich zu machen. Auch synthetisch hergestellte Glykokollsäure übt eine derartige katalytische Wirkung aus. Einen ähnlich fördernden Einfluß kann man auch mit anderen Stoffen wie Seife, Saponin (Rosenheim) und Blutserum erzielen. Durch Erwärmen auf 60° inaktiviertes Pankreassteapsin konnte durch normales Pferdeserum zum Teil wieder aktiviert werden. Diese Serumkomponente erwies sich als thermolabil. Somit ergibt sich eine Analogie mit den bei der Serumhämolyse studierten kombinierten Wirkungen von Amboceptor und Komplement, so daß die Pankreaslipase in analoger Weise komplexer Natur zu sein scheint (Hedwig Donath). Es ist ferner bemerkenswert, daß die Galle lediglich Pankreassteapsin aktiviert, aber nicht andere Lipasen, wie z. B. die Blutlipase (v. Heß). Dies spricht allerdings noch nicht gegen die Identität dieser

Lipasen, da ja die verstärkende Wirkung in der Aktivierung einer Zymogenform besteht und andere Lipasen im Organismus vielleicht von vornherein bereits in aktiver Form vorhanden sind. Eine weitere Analogie mit den hämolytischen Phänomenen liegt in der Beobachtung, daß Cholesterin die fördernde Gallenwirkung beeinträchtigt.

Neuerdings gelang es H. Wieland und Sorge, unter den Gallensäuren die Choleinsäure zu isolieren und in ihrer Wirkungsweise das Prinzip zu finden, nach dem in Wasser unlösliche Stoffe mit Hilfe der Galle zur Resorption gelangen können.

Es ist somit für einen geregelten Ablauf der Fettresorption die vereinte Wirkung von Galle und Pankreassekret eine notwendige Voraussetzung. Doch beschränkt sich die wichtige Funktion des Gallensekrets nicht nur auf die Aktivierung des Steapsins, der Galle kommt noch eine weitere Bedeutung bei der Fettresorption zu. Es vereinigen sich nämlich die Fettsäuren mit den Alkalien der Galle und des Darmsafts unter Seifenbildung und werden dadurch wasserlöslich. Andererseits stellen die so entstandenen Seifen wieder ein vorzügliches Lösungsmittel für Fettsäuren dar, so daß nicht erst die ganze Menge des gespaltenen Fettes zu Zwecken der Resorption in Seifen übergeführt zu werden braucht. Diese Umwandlung in eine wasserlösliche Form ist natürlich als Vorbedingung der Resorption von äußerster Wichtigkeit.

Fassen wir zusammen, so vermag die aufeinanderfolgende Wirkung der verschiedenen fettspaltenden Fermente des Magendarmkanals im Verein mit der nach verschiedener Richtung hin aktivierenden Fähigkeit der Galle eine vollkommene Aufspaltung der Neutralfette herbeizuführen. Die zur Resorption erforderliche Wasserlöslichkeit der Spaltprodukte wird ebenfalls durch die Gallensalze herbeigeführt. Der schwachen fettspaltenden Wirkung der Dickdarmschleimhaut sowie einer Zersetzung durch Darmbakterien dürfte unter normalen Verhältnissen keine große Bedeutung beikommen. Zudem ist die Möglichkeit einer Resorption, wie Starling sowie Ehrmann und Kruspe hervorheben, davon abhängig, in welchen Darmabschnitten die Fettspaltung vor sich geht. Da die Mikroben erst in den unteren Darmpartien ihre Wirksamkeit entfalten, entgehen die dadurch in Freiheit gesetzten Spaltprodukte der Resorption. So ist es auch erklärlich, daß bei aufgehobener Pankreas- und Gallenfunktion von Groß in den Faeces Fettspaltung nachgewiesen wurde, ohne daß der Organismus davon Nutzen zu ziehen vermag.

Wie bereits erwähnt, findet man jenseits des Darmepithels die resorbierten Fettbestandteile wieder zu Neutralfett vereinigt. Diese Synthese muß schon aus dem Grunde zweckmäßig erscheinen, weil ja Seifen für den Organismus sehr giftig sind, wenn auch I. Munk zeigen konnte, daß in die Portalvene eingespritzte Seifenlösung die deletäre Herzwirkung, die bei der Injektion in die Jugularvenen eintritt, nicht auslöst. Können wir den in der Darmschleimhaut stattfindenden Fettaufbau als fermentative Fettsynthese auffassen? Schon C. A. Ewald konnte über Versuche berichten, die in diesem Sinne gedeutet werden mußten. Ewald brachte die zerkleinerte Darmschleimhaut mit Seife

Glycerin und Wasser zusammen und digerierte dieses Gemisch bei 37°. Es trat dabei eine Fettzunahme auf. O. Frank und Ritter halten allerdings die Resultate bei der angewandten Methodik nicht für einwandfrei. Doch verfügen wir, wie bereits an früherer Stelle erwähnt, über eine Reihe von Tatsachen, nach denen eine synthetische Fettbildung durch Gewebssäfte als bewiesen gelten muß. So liegen ausgedehnte Untersuchungen von Kastle und Löwenhart über die Reversibilität der Lipasenwirkung vor. Eine synthetische Esterbildung ließ sich fast mit allen Körpergewebssäften, vor allem mit Preßsäften der Leber und der Darmschleimhaut erzielen. Sind die esterspaltenden Fermente einstweilen auch nicht mit Sicherheit mit den echten fettspaltenden zu identifizieren, so konnte andererseits Pottevin zeigen, daß die Pankreaslipase unter geeigneten Versuchsbedingungen auch eine Fettsynthese bewirkt. Es handelt sich also um einen reversiblen Vorgang nach dem Schema: Glycerin + Fettsäuren $\rightleftarrows$ Neutralfett. Auch bei synthetischen Vorgängen sollen nach Hamsick die gallensauren Salze aktivierend wirken. Demnach wäre die Annahme einer fermentativen Fettsynthese in der Darmschleimhaut nicht nur ein theoretisches Postulat.

Das resorbierte Fett gelangt zum größten Teil in die Chylusgefäße und geht in den Ductus thoracicus über. Doch wird sicherlich eine bestimmte Menge auch auf dem Blutweg direkt der Leber zugeführt, die nach Untersuchungen von Joannovics und E. Pick für die Weiterverarbeitung eine wichtige Rolle spielt, insofern sie einen oxydativen Abbau unter Bildung hoher ungesättigter Fettsäuren bewirken soll, wobei wir aber über fermentive Mitwirkungen noch in keiner Weise unterrichtet sind.

Über die fettspaltenden Fermente des Blutes ist eine ausgedehnte Literatur entstanden, die ihrer physiologischen Bedeutung nicht zu entsprechen scheint. Gilt doch auch für die Blutlipasen wie für die meisten übrigen Blutfermente, daß sie im wesentlichen ausgeschwemmte Organfermente sind. Wenn wir von den im Tierexperiment durch parenterale Vorbehandlung hervorgerufenen Serumfermenten absehen, ist es überhaupt zweifelhaft, ob die normalerweise kreisenden Blutfermente in vivo eine ihrem Fermentcharakter entsprechende nennenswerte Wirkung ausüben. Als erster glaubte Hanriot den von ihm entdeckten Blutlipasen eine größere Bedeutung beimessen zu dürfen. Doch steht heute fest, daß er nur Monobutyrin spaltende Fermente in Händen hatte. Connstein und Michaelis konstatierten bei Schütteln von Fettemulsion mit Luft in Gegenwart roter Blutkörperchen eine Abnahme des Ätherextraktes. Sie glaubten dies auf einen fermentativen Vorgang zurückführen zu dürfen, wodurch das Fett in eine wasserlösliche, dialysierbare Form umgewandelt würde. Würde sich eine ähnliche Fettspaltung in vivo abspielen, dann wäre der Fettaustritt aus den Blutcapillaren, der in Emulsionsform unmöglich ist, in die Gewebe erklärt. Doch werden die Versuchsresultate von Mansfeld so gedeutet, daß es sich dabei gar nicht um eine Fettspaltung handle, sondern nur um eine Fettmaskierung, indem das Fett an Eiweiß gebunden wird.

Neuerdings sind aber Monobutyrin und Tributyrin spaltende Enzyme mit anderer Methodik im Blut von Rona und Michaelis mit Sicherheit nachgewiesen worden. Die Versuchsanordnung der Autoren basierte auf der Eigenschaft der Glycerinester, stark oberflächenaktiv zu sein. Schon in geringer Konzentration setzen sie die Oberflächenspannung ihres Lösungsmittels deutlich herab, während die bei der Spaltung entstehenden Abbauprodukte die Oberflächenspannung des Lösungsmittels nur unbedeutend beeinflussen. Mittels des Traubeschen Stalagmometers kann an der Änderung der Tropfenzahl die Beeinflussung der Oberflächenspannung gemessen werden. Das Blut erwies sich reicher an derartigen Lipasen als das Serum. Die Blutesterasen wurden durch Extirpation des Pankreas nicht vermindert (v. Heß), dürften also zum mindesten auch aus anderen Organen stammen. Durch Überschwemmung des Blutes mit körperfremdem Fett wird das Vermögen des Blutes und des Serums, Tributyrin zu spalten, stark erhöht (Abderhalden und Rona). Versuchstechnisch gingen dabei die Autoren so vor, daß sie Fett in großer Masse verfütterten, da parenteral injiziertes Fett nur in ganz geringem Maße resorbiert wird. Es ist anzunehmen, daß am Ort der Deponierung die zur Resorption notwendigen lipolytischen Fermente nicht genügend vorhanden sind. Auch beim Hungertier fanden Abderhalden und Lampé ein erhöhtes Fettspaltungsvermögen des Blutes. Wahrscheinlich hängt dies mit dem Transport von Organfett und der dabei statthabenden Aufspaltung zusammen.

Man hat auch das Variieren des Gehaltes des Blutserums an fettspaltendem Ferment bei krankhaften Zuständen untersucht. Nach J. Bauer soll derselbe bei Carcinom und schwerer Phthise in der Regel herabgesetzt, bei leichten benignen Spitzenaffektionen oft auffallend hoch sein. B. Fischer vermutet bei der Lipämie im Coma diabeticum ein Fallen bzw. Abschwächung der lipolytischen Fermente.

Ein hohes Fettspaltungsvermögen kommt nach Bergel den Lymphocyten zu, die z. B. gelbes Wachs und Butterfett anzudauen imstande sind. Tuberkulöser Eiter sowie durch Tuberkulininjektionen beim Tier erhaltene lymphocytenreiche Exsudatflüssigkeit, Milz- und Lymphdrüsenpreßsaft besitzen dieselbe Fähigkeit. Damit bringt Bergel auch den Lymphocytenwall in Zusammenhang, der sich um die in den Organismus eingedrungenen Tuberkelbazillen anscheinend zum Schutze der übrigen Körperzellen entwickelt.

Die Forschungen von Deyke und Much haben uns ja gelehrt daß der kranke Organismus bei der Immunisierung gegen die Tuberkulose Stoffe bildet, die die Wachshülle der Tuberkelbazillen, der er seine Säurefestigkeit zu verdanken hat, anzugreifen vermögen. Bergel konnte nun zeigen, daß Tieren interperitoneal einverleibte Tuberkelbazillen durch die Lipase zugewanderter Lymphocyten ihrer Fettsubstanzen entkleidet und in die nach der modifizierten Grammethode färbbare Muchsche granuläre Form übergeführt werden. Er sieht demnach in den Lymphocyten eine spezielle Waffe des Körpers gegen die Fetthülle des Tuberkelbacillus.

L. Caro, der bei einer großen Anzahl von Patienten im Blutserum und in anderen Körperflüssigkeiten das fettspaltende Vermögen gegenüber Tributyrin prüfte, fand außer bei Adipositas, Arteriosklerose und gewissen Formen von Nephritis ebenso wie I. Bauer im ersten Stadium der Lungentuberkulose eine Vermehrung der Serumlipase, bei kachektischen Zuständen Tuberkulöser und Carcinomkranker eine Herabsetzung. Es fiel ihm auf, daß mehrere Fälle von lymphatischer Leukämie eine Erhöhung der lipolytischen Kraft des Serums vermissen ließen. Da kein Parallelismus zwischen der Stärke der Serumlipase und der Zahl der Lymphocyten im Blut zu erkennen war, hält Caro die Beziehungen zwischen Serumlipase und Lymphocyten im Sinne Bergels noch für zweifelhaft und für wahrscheinlicher, daß in erster Linie das Schwanken des Fettspaltungsvermögens des Blutes von der Funktion des Pankreas abhängig sei, zudem die Wirksamkeit der Serumlipase auch von dem allgemeinen Ernährungszustande beeinflußt wird.

Vielleicht besteht auch eine chemische Verwandtschaft zwischen Lymphocyten und Syphiliserreger, wofür auch die Erfahrung zu verwerten ist, daß wir bei der Wassermannschen Reaktion das Syphilisantigen durch Lipoide ersetzen können. Bergel fand im Serum Luetischer ein höheres Fettspaltungsvermögen, ebenso Kafka bei Paralyse und Lues cerebri in der lymphocytenreichen Cerebrospinalflüssigkeit.

Auch die den Organen zugeführten Nahrungsfette werden wie die Zucker bei ungenügendem momentanen Bedarf deponiert. Es hat sich nun herausgestellt, daß sich das Depotfett in seiner Zusammensetzung ganz nach dem dargebotenen Nahrungsfett richtet. Die verschiedenen Tierfette sind ja leicht auseinanderzuhalten, da sie einen wechselnden Gehalt an Ölsäure, Stearin- und Palmitinsäure aufweisen, sowie hinsichtlich Schmelzpunkt und Jodzahl differieren. Diese Beobachtung schien gegen die namentlich von Abderhalden vertretene Anschauung zu sprechen, daß der Organismus die Nahrungsbausteine nicht ohne weiteres übernimmt, sondern in ganz charakteristischer Weise in Stoffe umwandelt, die seiner spezifischen Struktur angepaßt sind. Die Ausnahmestellung der Fette erwies sich aber nur als eine scheinbare. Abderhalden und Brahm fanden zwar, daß das mit Äther extrahierbare Depotfett von den Nahrungsfetten abhängig ist. Wurde das so extrahierte Gewebe noch verdaut oder mit verdünnter Salzsäure behandelt, so konnten aber noch weitere Fettmengen gewonnen werden. Die Zusammensetzung dieses sogenannten „Zellfetts“ war also verschieden von der des Nahrungsfetts.

Das Auftreten von Fett in absterbendem Gewebe wurde zunächst so gedeutet, als könnte durch autolytische Fermentwirkung aus Eiweiß Fett gebildet werden. Daß dem nicht so ist, wurde von Fr. Kraus in überzeugender Weise erwiesen. Es handelt sich dabei nur um ein Sichtbarwerden von Fett (Fettphanerose), der Fettgehalt der Organe selbst wird nicht vermehrt. Die Existenz von Gewebslipasen wurde durch Untersuchungen von Umber und Brugsch sichergestellt. Ließen die Autoren Organsäfte auf eine Emulsion von Eigelb in alkalischer

Lösung einwirken, so fanden sie eine Fettspaltung. Beim hungernden Hund war Leber und Darmschleimhaut beträchtlich wirksamer als Pankreassaft, beim verdauenden Hund verhielt es sich umgekehrt. Eine Esterspaltung von Äthylbutyrat durch Leberextrakt hatten schon Nenki und Lüdy sowie Kastle und Löwenhardt nachgewiesen. Das Vermögen, Ester zu spalten, dürfte in den Geweben sehr verbreitet sein, nur in Muskel und Gehirn wurden von Rona derartige Enzyme vermißt. Doch hängt dies vielleicht mit der Schwierigkeit der Extraktion zusammen, da die Esterasen so gut wie wasserunlöslich sind und den Gewebszellen fest anhaften. Auch die Gewebslipasen werden durch gallensaure Salze aktiviert. Ein Cholesterinester spaltendes Ferment wurde von Kondo und Schultz beschrieben. Nach Röhmann und Cytronberg enthalten auch die roten Blutkörperchen eine ähnliche Cholesterase.

Den Organlipasen dürfte eine ebenso wichtige Rolle bei der Mobilisierung der Gewebsfette zukommen, wie den Verdauungslipasen bei der Resorption der Nahrungsfette. Bildet doch die hydrolytische Fettspaltung sicherlich den ersten Vorgang bei der Verwertung des Körperfetts, sei es, daß dasselbe total verbrannt oder in Kohlenhydrate übergeführt wird. Wie sich dabei der Ablauf der verschiedenen fermentativen Prozesse gestaltet, ob es sich dabei überhaupt vorwiegend um fermentative Vorgänge handelt, bleibt für uns heute leider noch in völliges Dunkel gehüllt. Ergeben auch die Untersuchungen von F. Knoop und Embden gewisse Gesichtspunkte für den Modus des Abbaus hoher Fettsäuren im Organismus, so sind wir doch noch weit entfernt, diese Prozesse fermentativ schrittweise verfolgen zu können.

An dieser Stelle mögen noch einige uns bekannte Tatsachen über die fermentative Beeinflussung von Acetonkörpern angefügt werden. Von den namentlich bei schwerem Diabetes im Urin auftretenden Stoffen ist die β-Oxybuttersäure vielleicht auch normalerweise ein intermediäres Stoffwechselprodukt. Im diabetischen Organismus kann eine Störung eintreten, bei der es sich entweder um vermehrte Bildung oder verminderte Zerstörung dieses Körpers handelt. Nach neueren Forschungen wird angenommen, daß der Abbau zu Acetessigsäure einen falschen, normalerweise nicht begangenen Weg bedeutet. Nun wiesen Wakemann und Dakin in der Leber ein Enzym nach, das β-Oxybuttersäure zu Acetessigsäure zu oxydieren vermag; letztere wird durch ein zweites Ferment weiter gespalten. Umgekehrt fanden diese Autoren, wie auch Friedmann und Maaß, eine fermentative Reduktion von Acetessigsäure zu β-Oxybuttersäure durch Leberbrei. Derartige Befunde sind natürlich noch nicht als Beweis dafür zu betrachten, daß diese Fermente bzw. Abweichungen ihrer Funktion auch in vivo bei der Entstehung der Acidose eine Rolle spielen.

Regulationsmechanismen der Fermenttätigkeit.

Die vorangehenden Betrachtungen haben uns gezeigt, daß wir schon heute dem Studium der Fermentwirkung die wertvollsten Aufschlüsse

über die verschiedenen Stoffwechselvorgänge verdanken. Es ist nicht zu bezweifeln, daß die Fermente das wesentlichste Werkzeug für die chemischen Leistungen des Organismus darstellen. Die Zahl der im lebenden Körper verlaufenden chemischen Prozesse, bei deren Beeinflussung Fermente eine hervorragende Rolle spielen, ist schon heute eine ansehnliche, und es ist nicht von der Hand zu weisen, daß verfeinerte Methodik und Berücksichtigung geregelter Reaktionsbedingungen in Zukunft noch weitere Fermentreaktionen aufzudecken vermögen. Bei der Fülle der im Organismus stattfindenden fermentativen Vorgänge drängt sich von selbst die Frage auf: Wie ist es möglich, daß all diese differenten Fermentwirkungen in geordneter Weise nebeneinander verlaufen können? Wenn auch im einzelnen bereits häufig auf die dabei in Betracht kommenden Verhältnisse hingewiesen wurde, so ist es doch vielleicht wünschenswert, nochmals kurz im Zusammenhang die für den Ablauf der Fermentwirkungen maßgeblichen regulatorischen Prinzipien zu erörtern. Ist es doch für das Verständnis der Enzymwirkung von großer Wichtigkeit, zu wissen, daß die Enzymtätigkeit ganz außerordentlich von auslösenden und hemmenden Faktoren beeinflußt wird. Die darüber bereits vorhandene Literatur ist eine so umfangreiche, daß natürlich nur mit Auswahl gewisse wesentliche Punkte hervorgehoben werden können.

Wenn wir zunächst die noch relativ übersichtlichen Fermentvorgänge im Verdauungstraktus unter diesem Gesichtspunkte betrachten, erhalten wir bereits ein äußerst buntes Bild über das Obwalten Ferment aktivierender und Ferment paralysierender Einflüsse. Wir sehen, wie häufig das Ferment von der Drüsenzelle noch in inaktivem Zustand geliefert wird und erst an Ort und Stelle seiner Wirksamkeit aus einer Vorstufe (Proferment, Zymogen) in die aktive Form übergeführt wird. So haben wir für das Pepsinogen die Bedeutung der Aktivierung durch die H'-Ionen der Magensalzsäure kennen gelernt, das Trypsinogen hinwiederum bedarf zur Entfaltung seiner Funktion der Mitwirkung von Ca'-Ionen und der vom Darmsaft produzierten Enterokinase. Nicht weniger wichtig ist die hochgradige Steigerung, die das fettspaltende Enzym des Pankreas durch gallensaure Salze erfährt. Wir konnten uns andererseits überzeugen, wie wunderbar dafür gesorgt wird, daß die jeweilige Reaktion in den verschiedenen Teilen des Verdauungstraktus den daselbst stattfindenden fermentativen Umwandlungen angepaßt ist. Wissen wir doch, daß das Optimum der Fermentwirkung ganz außerordentlich von der Reaktion des Mediums abhängig ist. Die modernen physikalisch-chemischen Methoden der direkten Messung der H'-Ionenkonzentration einer Flüssigkeit sind vor allem von L. Michaelis und Sörensen auch zu Fermentstudien herangezogen worden. Die Grundlage für diese Untersuchungen bildete die Erkenntnis, daß die Enzyme selbst als Elektrolyte aufzufassen sind. Eine Verschiebung der H'-Ionenkonzentration muß natürlich auch eine Änderung der elektrolytischen Dissoziation der Enzyme herbeiführen, von der in hohem Maße die enzymatische Wirksamkeit abhängig ist. Tatsächlich fand L. Michaelis

in den meisten fermenthaltigen Sekreten und Säften des Tierkörpers annähernd gerade die Wasserstoffionenkonzentration, die für die Wirkung der in ihnen enthaltenen Fermente die optimale ist. Somit gibt es für jedes Ferment eine optimale H'-Ionenkonzentration, die bereits für die verschiedensten Fermente in exakter Weise bestimmt werden konnte. Es ist leicht verständlich, daß während des Ablaufs des enzymatischen Vorgangs, unter Umständen durch die Enzymwirkung selbst bedingt, eine Änderung der Reaktion des Mediums eintreten kann, die soweit von der Ausgangsreaktion verschieden ist, daß schließlich die Enzymwirkung gehemmt wird. Wir lernen hierin eines der vielen Momente kennen, die gleichsam eine Selbstregulierung der Fermentvorgänge bedeuten. Durch die auf diese Weise herbeigeführte Änderung der Reaktion ist wieder die Möglichkeit gegeben, daß ein anderes Ferment mit anderem Reaktionsoptimum seine Wirksamkeit entfaltet. Auch die für die Auffassung der Fermentsynthese so grundlegende Tatsache der Reversibilität der Fermentprozesse steht damit vielleicht in Zusammenhang.

Es sind uns auch noch andere im Verlauf einer Fermentwirkung auftretende Momente bekannt, die einen ähnlichen Hemmungsmechanismus abgeben können. Wir erinnern nur an den störenden Einfluß der Umsatzprodukte. Sind doch die Spaltprodukte befähigt — wahrscheinlich durch intermediäre Bindung —, eine nicht unbeträchtliche Menge Enzym von dem zu spaltenden Substrat abzulenken. Ebenso wie wir im Reagensglas durch Dialyse die entstandenen krystallinischen Spaltprodukte entfernen und damit den Fortgang des Fermentprozesses ermöglichen können, verfügt auch der Organismus über Maßnahmen zur Entfernung der Reaktionsprodukte. Dadurch kann der fermentative Vorgang stark gefördert werden, sei es, daß die störenden Spaltprodukte wie im Magendarmkanal durch Resorption ausgeschaltet werden. sei es, daß wie bei der Fermentsynthese das synthetische Produkt, etwa Glykogen, in eine unlösliche Form übergeführt und somit das Reaktionsgleichgewicht wesentlich zugunsten des weiteren Ablaufs dieses Vorgangs beeinflußt wird. Diese Verhältnisse werden häufig bei der Beurteilung von Reagensglasversuchen nicht genügend berücksichtigt. Es steht außer Frage, daß im Darmkanal bei gleichzeitigem Stattfinden von Spaltungsvorgängen und darauf folgender Resorption der Abbauprodukte viel intensivere Spaltprozesse vor sich gehen, als in den Verdauungsgemischen, die wir zum Studium dieser Vorgänge verwenden.

Lebhaft diskutiert wurde die Frage, durch welche Faktoren die Darmschleimhaut selbst gegen die von ihr produzierten wirksamen Verdauungssäfte geschützt ist. Untersuchungen Fermis hatten ergeben, daß das lebende Gewebe gegen Trypsin resistent ist. Sehr anschaulich demonstriert dies ein Experiment von Matthes, der zeigte, daß Frösche in Trypsinlösung unverändert leben können. Doch wurde erst der Mechanismus der Schutzwirkung gewisser Fermenthemmungskörper aufgeklärt, als Weinland die Resistenz der parasitischen Eingeweide-

würmer gegenüber den Darmfermenten auf einen in ihrer Leibessubstanz enthaltenen antitryptischen Stoff zurückführen konnte. Es gelang ihm, durch einen zellfreien Preßsaft von Askariden und Botriocephalus Fibrin vor der Auflösung durch eine Trypsinlösung zu schützen. Ähnliche antipeptische Stoffe fand Weinland auch in der Magenwand. Katzenstein konnte in schönen Untersuchungen nachweisen, daß selbst im Zusammenhang mit der Zirkulation belassene Darmschlingen in den Magen desselben Tieres verpflanzt, der Verdauung anheimfallen. Dagegen blieben die Gewebe, die den Magensaft produzieren, sowie die dauernd von ihm bespülten, wie das Duodenum, bei einer derartigen Verpflanzung unverdaut. Diese Schutzwirkung wurde von ihm ebenfalls mit dem Vorhandensein eines Antipepsins in der Magenwand in Zusammenhang gebracht. Katzenstein konnte auch experimentell zeigen, daß durch Abschwächung des Antipepsingehaltes, sowohl der Magenschleimhaut wie des Blutes, ein gleichzeitig gesetzter Schleimhautdefekt in ein typisches kallöses Magenulcus übergeht. In welchem Maße die hypothetische Annahme einer Herabsetzung des normalen Antipepsingehaltes der Magenwand für die Pathogenese des Ulcus ventriculi beim Menschen eine Rolle spielt, steht dahin. Der antipeptische Index des Blutserums, der normalerweise nach Oguro einen ziemlich konstanten Wert aufweist, soll bei Ulcus ventriculi beträchtlichen Schwankungen unterliegen.

Morgenroth hat als erster gezeigt, daß man im Tierkörper Antikörper in analoger Weise gegen Fermente wie gegen Toxine hervorrufen kann. Er erhielt dabei Immunsera, die das Hundert- bis Zweihundertfache einer wirksamen Labmenge zu neutralisieren imstande waren. Diese labhemmende Wirkung bezog sich nur auf das zur Erzeugung der Antikörper verwendete tierische Lab, nicht auch auf Lab, das in bestimmten Pflanzenextrakten enthalten ist. Ja, die Spezifität geht noch weiter, insofern auch mit vom Tier stammendem Lab verschieden wirksame Antikörper erzeugt wurden. So wirkt nach Moro ein Antikörper des Kälberlabs auf das Labferment des Menschen schwächer als auf das Kälberlab. In ähnlicher Weise stellte H. Sachs im Blute von mit Pepsin vorbehandelten Gänsen einen die Pepsinwirkung hemmenden Körper fest, Achalme ein gegen Pankreasextrakt gerichtetes Antitrypsin.

Vielfach studiert wurde das Vorkommen von Antitrypsin in der Blutflüssigkeit. Es ist aber keineswegs erwiesen, daß die Erhöhung des Antitrypsingehaltes etwa im Sinne einer Selbstimmunisierung einer Schutzreaktion des Organismus entspricht. Das Antitrypsin des Blutserums richtet sich nicht nur gegen das Trypsin des Pankreas, sondern auch gegen die Tryptasen der Leukocyten und verschiedene Gewebsproteasen. Brieger und Trebing fanden den antitryptischen Index des Blutserums bei Carcinomkranken fast regelmäßig erhöht; doch mußten sie selbst die diagnostische Bedeutung dieses Befundes einschränken, da bei anderen kachektischen, mit erhöhtem Gewebszerfall einhergehenden Krankheitszuständen ähnliche Verhältnisse vorliegen.

Auch bei der Gravidität ist übrigens Erhöhung des Antitrypsingehaltes des Blutserums ein fast regelmäßiges Vorkommnis (Rosenthal).

Wenn wir von antifermentativen Einflüssen sprechen, so müssen wir uns darüber klar sein, daß derartigen Hemmungsstoffen durchaus nicht immer Fermentnatur zukommen muß. Nicht einmal zur Verhinderung einer Selbstverdauung sind vielleicht Antifermente notwendig. Abderhalden weist mit Recht darauf hin, daß es für die Zelle ein leichtes sein dürfte, durch geringfügige Umlagerungen und Atomverschiebungen Stoffe, die sie in ihrem Bestand erhalten haben will, so umzubauen, daß die betreffenden Fermente keinen Angriffspunkt mehr finden.

Es sind ferner noch die Regulationsvorrichtungen zu berücksichtigen, die der Zelle für die verschiedenartigsten in ihr vor sich gehenden Fermentprozesse zu Gebote stehen. Wie wunderbar müssen die verschiedenen Auslösungs- und Hemmungsvorgänge ineinander greifen, wenn auf einen so winzigen Raum zusammengedrängt die heterogensten chemischen Prozesse, hydrolytische, spaltende und synthetische, Oxydations- und Reduktionsvorgänge ohne gegenseitige Beeinträchtigung und in geordneter Reihenfolge nebeneinander verlaufen können. Pfeffer hat die Zellstruktur mit einem Wabennetz verglichen. Durch derartige Scheidewände wäre die Zelle gleichsam in einzelne Laboratorien eingeteilt, in deren Innern sich die verschiedenen chemischen Prozesse abspielen. Diesen Gedankengang wußte Hofmeister in seiner bekannten Abhandlung über die chemische Organisation der Zelle mit unseren Kenntnissen von der Natur der Protoplasmasubstanzen in Einklang zu bringen. Wir wissen ja, daß das Protoplasma selbst und die in ihm wirksamen Fermente kolloidale Körper sind. Bei der allgemein verbreiteten Eigenschaft der Kolloide, an ihren Berührungsstücken Membranen zu bilden, steht der Vorstellung nichts im Wege, daß derartige kolloidale Scheidewände sehr leicht eine gewisse räumliche Trennung verschiedener Teile des Zellinhalts durchführen können. Die Bedeutung dieser Strukturverhältnisse hat neuerdings Lesser in seinen erwähnten wichtigen Untersuchungen besonders gewürdigt.

Ein weiterer sehr wesentlicher Faktor ist die wechselnde Beschaffenheit der Zellflüssigkeit. Jacoby hebt mit besonderem Nachdruck hervor, daß vor allem die Berücksichtigung dieses Moments die Mannigfaltigkeit der Fermentwirkung im Zellinnern verständlich machen kann. Bei der weitgehenden Abhängigkeit der Enzymtätigkeit von der chemischen und physikalischen Beschaffenheit der Zusammensetzung seines Mediums muß die mit der Zellfunktion einhergehende Veränderung des Zellinhalts in hervorragender Weise den Ablauf der verschiedenen Fermentprozesse beeinflussen können. Allein der verschiedene Salzgehalt sowie die wechselnde Reaktion der Zellflüssigkeit können eine wichtige regulatorische Tätigkeit ausüben. Es ist auch leicht einzusehen, daß im Ablauf eines fermentativen Vorganges die Reaktionsbeschaffenheit in einer Weise alteriert wird, durch die schließlich der primäre Prozeß gehemmt, der Eintritt eines weiteren Fermentprozesses

dagegen begünstigt wird. Daher ist es wohl möglich, daß sich bei Berücksichtigung dieser Annahme die Vielzahl der spezifischen Zellfermente erheblich reduzieren läßt. Wenn wir sogar so extreme Vorgänge wie Abbau und Aufbau gewisser Zellstoffe mit Wahrscheinlichkeit als das Werk ein und desselben Enzyms ansehen dürften, dessen Wirksamkeit nach der einen oder anderen Richtung allein von den Reaktionsbedingungen bestimmt wird, kann es nicht aussichtslos erscheinen, durch ein genaues Studium des Fermentmilieus noch andere ein und derselben Gruppe angehörige Fermentprozesse auf einheitliche Fermentwirkung zurückzuführen. Das Wesen der Spezifität der Fermente bleibt davon unberührt, nur wäre die Fragestellung nach den Ursachen der Spezifität verschoben. So dürften weitere Untersuchungen über die Milieuvariabilität und deren Einfluß auf die Enzymtätigkeit die intracellulären Fermentprozesse noch wesentlich aufklären.

Es war schon lange bekannt, daß Änderungen der normalen Reaktion der Körperflüssigkeiten für Stoffwechselvorgänge von wesentlichster Bedeutung sein müssen. So ist bei gewissen Formen von Diabetes, nach der im Harn ausgeschiedenen Menge von Acetonkörpern und Ammoniak zu schließen, eine übermäßige Säuerung der Gewebe vorhanden. Dagegen spricht noch nicht, wenn unter pathologischen Verhältnissen, wie in Coma diabeticum, wenig oder gar nicht von der Norm abweichende Werte der H'-Ionenkonzentration in der Blutflüssigkeit gefunden wurden, da anscheinend gerade das Blut mit besonderen Regulationsmechanismen ausgestattet ist, um seine normale Reaktion festzuhalten. Die Reaktion der Gewebe ist aber eine ganz verschiedene, weicht erheblich nach der sauren Seite hin ab (L. Michaelis) und dürfte bei der diabetischen Acidosis eine Erhöhung der normalen H'-Ionenkonzentration aufweisen. Nun haben neuere Untersuchungen von Rona und Wilenko ergeben, daß die H'-Ionenkonzentration des Mediums den Zuckerverbrauch des überlebenden Herzmuskels ganz auffällig beeinflußt. Das glykolytische Vermögen des Herzmuskels wird nämlich schon durch eine etwas stärker saure Reaktion der Durchspülungsflüssigkeit deutlich herabgesetzt. Es wäre wohl möglich, daß diese Beobachtung die Störungen der Zuckerverwertung bei gewissen mit Acidose einhergehenden Diabetesformen einer experimentellen Erforschung zugänglich macht.

Eine zweite kürzlich veröffentlichte interessante Mitteilung von G. Klemperer und Jacoby möge noch die Bedeutung der Reaktion für den fermentativen Stoffumsatz illustrieren. Die Stoffwechselanomalie des Cystinurikers besteht bekanntlich in gehäufter Ausscheidung von Cystin durch den Harn, einer sonst nur in ganz geringen Mengen ausgeschiedenen Aminosäure. Wir gehen nicht fehl, wenn wir die Cystinurie auf eine Störung des fermentativen Eiweißabbaues beziehen. Entweder wird der gesamte Eiweißkomplex abnorm gespalten oder es wird Cystin als intermediäres Stoffwechselprodukt ungenügend weiter zersetzt. Es ergab sich nun im Stoffwechselverbrauch, daß die Cystinausscheidung, die selbst durch weitgehende Nahrungsbeschränkung nicht zum Ver-

schwinden zu bringen war, nach mehrtägiger Verabreichung von kleinen Mengen von Natron bicarbonicum ganz sistierte, um nach Aussetzen der Alkalitherapie wieder aufzutreten. Diese Beobachtung zeigt, wie sehr intermediäre fermentative Stoffwechselprozesse von einer Änderung der Gewebsreaktion abhängen.

Trotz aller Lückenhaftigkeit unserer Kenntnisse auf dem Gebiet der Fermenttätigkeit ist festzuhalten, daß gerade das eingehendere Studium der Enzymwirkungen die chemischen Stoffwechselvorgänge einer exakten Analyse zugänglich gemacht hat. Es ist nicht zu verkennen, daß wir uns hüten müssen zu verallgemeinern und ohne genauen Anhaltspunkt alle im Zelleben sich abspielenden Prozesse als fermentativ zu bezeichnen. Auch ist noch nicht zu übersehen, inwieweit außerdem Vorgänge nicht fermentativer Natur im Stoffwechsel eine Rolle spielen. Deshalb besteht das Rätsel der Tätigkeit des lebenden Protoplasmas nach wie vor. Schließlich ist es aber, wie E. Mach betont, in erster Linie Aufgabe wissenschaftlicher Forschung, die Abhängigkeit der Erscheinungen voneinander festzustellen. In diesem Sinne dürfen wir vielleicht mit Hofmeister hoffen, vor allem unter Berücksichtigung der Fermentwirkung die im Protoplasma sich abspielenden Vorgänge dereinst als eine zusammenhängende Kette chemischer und physikalischer Formeln darstellen zu können.

VII. Die Behandlung der Syphilis mit Salvarsanpräparaten.

Von

Wilhelm Gennerich-Kiel.

Literatur.

Abelin, Beginn und Dauer der Salvarsanausscheidung durch den Urin bei intravenöser Salvarsaninjektion. Münchner med. Wochenschr. 1911. Nr. 33.

Arzt, Über Silbersalvarsan. Derm. Zeitschr. 1912. Heft 4.

Benario, Bemerkungen über die Häufigkeit und Hochgradigkeit der Neurorezidive nach Salvarsan. Münchner med. Wochenschr. 1912. Nr. 40.

Binz, Zur Kenntnis des Silbersalvarsannatriums. Arbeiten aus dem Institut für exper. Therap. zu Frankfurt a. M. Jena 1919.

— Bauer und Hallstein, Dasselbe. Heft 8.

Colman und Krohn, Funktionsprüfungen der Niere bei Salvarsanbehandlung. Derm. Zeitschr. 1920. Nr. 50.

Dreyfus, Salvarsan und Liquor cerebrospinalis bei Frühsyphilis nebst ergänzenden Liquoruntersuchungen in der Latenzzeit. Münchner med. Wochenschr. 1913. Nr. 9 u. 10.

— Die Methoden der Untersuchung des Liquor cerebrospinalis bei Syphilis. Ebenda. 1912. Nr. 47.

— Die Bedeutung der modernen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden für die Beurteilung isolierter Pupillenstörungen bei vorausgegangener Syphilis. Ebenda. 1912. Nr. 30 u. 31.

— Silbersalvarsan bei luetischen Erkrankungen des C. N. S. Münchner med. Wochenschr. 1919. Nr. 31.

— Nebenwirkungen des Silbersalvarsans. Deutsche med. Wochenschr. 1919. Nr. 47 u. 48.

— Steriles, dauernd haltbares „Ampullenwasser“ für intravenöse Salvarsaninjektionen. Münchner med. Wochenschr. 1920. Nr. 4.

— Erfahrungen mit Salvarsan. Ebenda. 1912. Nr. 40 bis 42.

— Spirillotoxische und arsenotoxische cerebrale Reaktionen nach Salvarsan. Ebenda. 1919. Nr. 48.

— Nervöse Spätreaktionen, syphilitische und nach Salvarsan? Ebenda. 1912. Nr. 19.

— Silbersalvarsan bei luetischen Erkrankungen des Nervensystems. Ebenda. 1919. Nr. 31.

Ehrlich, Über Salvarsan. Ebenda. 1911. Nr. 47.

— Aus Theorie und Praxis der Chemotherapie. Leipzig 1911.

Gennerich, Die Liquorveränderungen in den einzelnen Stadien der Syphilis. Berlin 1913.

— Über Silbersalvarsan. Deutsche med. Wochenschr. 1918. Nr. 45.

— Der derzeitige Stand der Salvarsanbehandlung. Hamburger med. Überseehefte. 1914. Nr. 2.

Gennerich, Zur Behandlung der Spätlues. Derm. Zeitschr. 1919. Nr. 23.
— Über Salvarsanstörungen. Münchner med. Wochenschr. 1913. Nr. 34.
— Die Behandlung der Geschlechtskrankheiten. Münchner med. Wochenschr. 1912. Nr. 36.
— Die Syphilis des Zentralnervensystems. Berlin 1920.
Habermann und Sinn, Wie ist die radikale Frühheilung der positiven Primär- und der frühsekundären Syphilis am sichersten erreichbar. Derm. Zeitschr. 1920. Nr. 6.
Heuck, Über Spätexanthem nach intravenösen Salvarsaninjektionen. Münchner med Wochenschr. 1911. Nr. 46.
Hoffmann, E., Über Salvarsannatrium und die kombinierte Quecksilbersalvarsanbehandlung. Deutsche med. Wochenschr. 1915. Nr. 44.
— Fortschritte in der Erkrankung und Behandlung der Syphilis. Bonn 1913.
— Über Salvarsanexanthem. Derm. Zeitschr. 1920. Nr. 1.
Key, Über Sulfoxylatsalvarsan. Gießen 1919.
Kall, Die praktische Verwertbarkeit der provozierenden Wirkung des Salvarsans. Münchner med. Wochenschr. 1913. Nr. 15.
Knauer, Über die Behandlung der Paralyse und der Hirnsyphilis mit Salvarsaninjektionen in die Carotiden. Ebenda. 1919. Nr. 23.
Knopf und Sinn, Über Silbersalvarsan. Deutsche med. Wochenschr. 1919. Nr. 19.
Knick und Zaloziecki, Über Acusticuserkrankungen im Frühstadium der Lues, insbesondere nach Salvarsan. Berliner klin. Wochenschr. 1912. Nr. 14 u. 15.
Kolle, Weitere Mitteilungen über Silbersalvarsan. Deutsche med. Wochenschr. 1920. Nr. 2.
— Experimentelle Studien zu Ehrlichs Salvarsantherapie der Spirochätenkrankheiten und über neue Salvarsanpräparate. Derm. Zeitschr. 1919. Heft 1.
— Über Ehrlichs Therapie der Syphilis mit Arsenobenzoederivaten, im besonderen mit Silbersalvarsan. Zeitschr. f. ärztl. Fortb. 1920. Nr. 9.
—, Schloßberger und Leupold, Untersuchungen an Tieren über die Verhinderung der akuttödlichen Wirkungen der Salvarsanpräparate. Med. Klin. 1920. Nr. 14.
Kötter, Untersuchungen über die Ausscheidung des Salvarsans im Urin bei verschiedenen Arten intravenöser Injektion. Diss. Jena 1914.
Kreibich, Über Silbersalvarsan. Med. Klin. 1919. Nr. 7.
Lesser, Abortivheilung der Syphilis durch 2—3 Neosalvarsaninjektionen. Berliner klin. Wochenschr. 1919. Nr. 37.
Linser, Über eine neue kombinierte Salvarsan-Quecksilberanwendung bei der Syphilis. Med. Klin. 1919. Nr. 41.
Nathan, Beiträge zur Kenntnis der Salvarsandermatosen. Derm. Zeitschr. 1920. Nr. 3.
Pinkus, Über den Stand unserer Kenntnisse vom Salvarsan. Med. Klin. 1913. Heft 4.
Riebes, Über die Verarbeitung des Salvarsans im Organismus. Arch. f. Derm. 1914.
Ritter, Über die Verweildauer des Arsens im tierischen Organismus nach intravenöser Einspritzung von Salvarsan. Deutsche med. Wochenschr. 1912. Nr. 4.
Schmitt, Weitere Erfahrungen mit Salvarsan. Ebenda. 1912. Nr. 28.
Scholz, Behandlung der Syphilis mit Serieninjektionen von Salvarsan und Quecksilber. Ebenda. 1916. Nr. 34.
— Der heutige Stand der Salvarsanbehandlung der Syphilis. Berlin 1915.
— Die Heilung der Syphilis durch die kombinierte Salvarsan-Quecksilberbehandlung. Deutsche med. Wochenschr. 1914.
— und Riebes, Die kombinierte Salvarsan-Quecksilberbehandlung. Derm. Wochenschr. 1912.
— — Über die Heilung der Syphilis durch die kombinierte Salvarsan-Quecksilberbehandlung. Deutsche med. Wochenschr. 1913. Nr. 30.
Schönfeld und Birnbaum, Über Salvarsannatrium mit besonderer Berücksichtigung der S. R. Münchner med. Wochenschr. 1919. Nr. 38.

Schreiber, Dosierung und Anwendung des Neosalvarsans. Ebenda. 1912. Nr. 17 u. 34.
Ullmann, Zur Salvarsanintoxikation. Ebenda. 1913. Nr. 29 u. 30.
— Über Ausscheidungswerte und Speicherungsverhältnisse nach Einfuhr von Salvarsan in den menschlichen Organismus. Arch. f. Derm. u. Syph. 1912.
Voigt, Zur Kenntnis des Silbersalvarsannatriums. Göttingen 1919.
Wechselmann, Die Behandlung der Syphilis mit Dioxydiamidoarsenobenzol. Berlin 1912.
— Über intralumbale Injektion von Neosalvarsan. Deutsche med. Wochenschr. 1912. Nr. 31.
Zaloziecki, Liquor cerebrospinalis und Salvarsan. Berliner klin. Wochenschr. 1912. Nr. 36.
— und Frühwald, Zur Kenntnis der Hirnnervenstörungen im Frühstadium der Syphilis, speziell nach Salvarsan. Wiener klin. Wochenschr. 1912. Nr. 29 u. 30.
Zieler, Novasurol, ein neues Quecksilbersalz zur Syphilisbehandlung mit Bemerkungen über die Grundsätze der Quecksilberbehandlung. Münchn. med. Wochenschr. 1917. Nr. 39.
— Moderne Syhpilisbehandlung. Klin. ther. Wochenschr. 1913. Nr. 1.
— Nierenschädigungen ohne Eiweiß. Deutsche med. Wochenschr. 1919. Nr. 15.
Zirn, Die Syphilisbehandlung mit Hg-Salvarsan. Münchner med. Wochenschr. 1920. Nr. 35.

---

1. Einleitung.

Der ehrenvollen Aufforderung der Redaktion, dem Leserkreise dieser Fachzeitschrift über die Behandlung mit Salvarsanpräparaten zu berichten, komme ich gern nach, weil die Entwicklung dieser Behandlung im großen und ganzen zu einem gewissen Abschluß gelangt ist. Es sind jetzt reichlich 10 Jahre verflossen, daß Salvarsan am Menschen angewendet wird, eine genügend lange Zeit, um seine Einwirkung auf den Verlauf der Syphilis, seine Heilkraft und seinen Einfluß auf das Wohlbefinden des Patienten kennen zu lernen. Wenn es heute bereits möglich ist, über die Leistungsfähigkeit der Salvarsanpräparate zu einem ziemlich abschließenden Urteil zu gelangen, so ist es nicht allein der Umfang der seitherigen Dauerbeobachtungen, sondern in erster Linie auch die unter Salvarsan eintretende. außerordentliche Beschleunigung des Luesverlaufes, die hierzu berechtigt. Außerdem hat aber auch der weitere Ausbau unserer Untersuchungsmethoden, der Wassermannreaktion, der Liquorkontrollen und der Salvarsanprovokationen neben dem Fortschritt der klinischen Untersuchungsmethoden dazu geführt, nach einer gewissen Beobachtungszeit eine sichere Scheidung zwischen Latenz und Heilung des Leidens zuzulassen. Die Zuverlässigkeit der Nachbeobachtungsergebnisse hat ferner durch Ausdehnung der Kontrolle auf die neu gegründete Familie der geheilten Fälle und durch zahlreiche Reinfektionen — im März 1918 wurden bereits 73 Fälle von hier berichtet —, die vielfach vordem einer sachgemäßen Kontrollpunktion und Salvarsanprovokation mit negativem Ergebnis unterzogen worden waren, noch eine weitere Stütze erhalten. Allerdings möchte ich annehmen, daß sich die Ansicht der Mehrzahl der inneren Kliniker, die seit langem und auch heute noch gewohnt sind, die Spätsyphilis an den inneren Organen nach jahrzehntelangem Verlauf auftreten zu sehen, mehr oder minder der erst kürzlich von Kolle ausgesprochenen

Auffassung nähert. Kolle meint: „Zwar ist die Zeit noch zu kurz, um ein endgültiges Urteil über den Einfluß der Therapie mit Arsenobenzolderivaten auf den Verlauf der Syphilis im Volkskörper, namentlich auf die Entstehung der sogenannten postsyphilitischen Erkrankungen und der Spätsyphilis innerer Organe zu fällen.“ Demgegenüber möchte ich einmal hervorheben, daß diejenigen Syphilisfälle, die nach Salvarsanbehandlung, bzw. Kombinationsbehandlung an Spät yphilis erkrankten, nach den hiesigen Erfahrungen zu wenigstens 95 Proz. ein unzureichendes Behandlungsmaß durchgemacht haben, und daß sich der ungenügende Behandlungserfolg bereits viele Jahre vor Eintritt der Spätsyphilis und zwar fast immer im dritten Kontrolljahr mit den heutigen Untersuchungsmethoden feststellen läßt. Wenn ferner der Syphilisverlauf in den unzureichend behandelten Fällen gegenüber den früheren Erfahrungen eine gewisse Änderung aufweist (größere Häufigkeit und Beschleunigung der Spätsyphilis an den inneren Organen), so kann man dieses wohl einer unzweckmäßigen Anwendungsweise, auf keinen Fall aber den Salvarsanpräparaten als solchen zur Last legen. Daß der Behandlungserfolg von der Güte der angewendeten Behandlung, d. h. von der Einverleibung des erfahrungsmäßig ausreichenden Behandlungsmaßes abhängt, bedarf keiner weiteren Ausführungen. Bei dem bekannten Sondercharakter des syphilitischen Krankenmateriales (Neigung zur Verheimlichung des überstandenen Leidens) möchte ich auch einige Zweifel in der Hinsicht äußern, ob es jemals wieder an irgend einer Behandlungsstelle gelingen wird, ein auch nur annähernd gleich großes Krankenmaterial eine größere Reihe von Jahren zusammenzuhalten und so gründlich mit den soeben angeführten Untersuchungsmethoden nachzukontrollieren, wie es durch besondere Ausnahmeverhältnisse (lange Dienstzeit und dienstlich vorgeschriebene Nachuntersuchung) bei der ehemaligen Deutschen Marine der Fall war.

Bei uns galt das Behandlungsmaß, mit dem in den verschiedenen Syphilisstadien bis auf wenige Ausnahmen — die Spätsyphilis an den inneren Organen kommt hierbei nicht in Betracht — eine völlige Sterilisation des Organismus herbeigeführt wird, als absolut bekannt. Die Erfahrungen an dem während des Krieges zugegangenen Krankenmaterial haben indessen in sehr ausgedehntem Maße gezeigt, daß das in der allgemeinen Praxis angewendete Behandlungsmaß oft und in erheblicher Weise hinter den Anforderungen zurückbleibt und dadurch die Lokalisation der späteren Rückfallbildung besonders häufig in die therapeutisch schwer zugänglichen Körpergegenden und zwar in die Meningen und die Aortenwand verlegt. An dieser Sachlage haben aber nicht nur die Voranstellung militärischer Anforderungen vor die gesundheitlichen Interessen des Kranken, sondern auch die völlig ungenügenden Ernährungsbedingungen während des Krieges einen außerordentlich großen Anteil gehabt. Selbst heute, zwei Jahre nach Kriegsende, ist die Volksernährung im allgemeinen qualitativ noch derart ungenügend, daß die Einverleibung des ausreichenden Behandlungsmaßes sich wesentlich schwerer gestaltet als früher und zum Teil auf anderen Wegen verfolgt werden muß, als in der Vorkriegszeit. Da es sich hier jedoch, wie weiter unten noch näher zu betrachten ist, um Auswege han-

delt, deren Erfolge mit der Sicherheit des Behandlungserfolges der früheren Methodik im Frieden nicht wetteifern können, so ist eine Wiederkehr besserer Ernährungsbedingungen zwecks unbeschadeter Durchführung einer energischen Behandlung der frischen Syphilisstadien dringend zu wünschen.

2. Die chemische Konstitution der Salvarsane.

Die Entstehung der Salvarsane dürfte aus den Arbeiten Ehrlichs und Kolles im großen und ganzen bekannt sein. Nachdem die spirillotrope Wirkung des von Bechamp konstruierten Atoxyls (der Paraamidophenylarsinsäure) von Uhlenhut erkannt war, ging Ehrlichs Bestreben bekanntlich darauf hinaus, eine möglichst kräftige parasitotrope und wenig organotrope Arsenverbindung zu schaffen. Er suchte das sehr wirksame, aber auch sehr giftige dreiwertige Arsen, wie es in der arsenigen Säure enthalten ist, an den Benzolring anzulegen und diesen selbst durch weitere Anlagerung von chemischen Verbindungen als Gleitschiene zur Heranführung der wirksamen Substanz an den Parasiten auszustatten. Diese als haptophore Gruppen gedachten chemischen Verbindungen mußten im Parasitenleib passende Rezeptoren (Chemoceptoren) vorfinden; hierzu erwiesen sich bei Spirillosen die Amidogruppe (NH_2) und die Hydroxylgruppe (OH) am geeignetsten. Durch Substitution von Natrium in die Hydroxylgruppe ergab sich das Dinatriumsalz des Salvarsans, das Salvarsannatrium. Durch Versetzung einer wässerigen Lösung des salzsauren Salvarsans mit Formaldehydsulfoxylat, das an Stelle eines H-Atoms in die Amidogruppe eintritt, ergibt sich das Neosalvarsan. Bei den Silbersalvarsanen handelt es sich um eine Anlagerung von Silberfluorid an die Salvarsanbase, bzw. das Neosalvarsan. Nach Kolles und Karrers Annahme handelt es sich auch bei den Silbersalvarsanen um feste Verbindungen, doch ist die Art der Kuppelung der Silberverbindung noch nicht näher bekannt gegeben.

3. Die zu erörternden Fragen.

Der innere Kliniker ist sehr häufig der nachbeobachtende Arzt bei Patienten mit früherer Syphilis. Als solcher wird er entweder die Späterscheinung des Leidens am Gefäß- oder Nervensystem oder anderen inneren Organen zu sehen bekommen, oder auch Fälle mit den vielseitigsten Beschwerden, teils allgemeiner Natur (Anämie, Kachexie), teils solche, die eventuell auf eine organische Veränderung an den inneren Organen hinweisen (Herzbeschwerden, Kopfschmerzen, Neurasthenie. Rheumatismus, Ödeme usw.). Hierbei kann die Luesanamnese bei intakten Organen — es handelt sich dann oft nur um funktionelle Störungen — ebenso oft positiv sein, wie bei feststellbarer syphilitischer Natur der Organstörungen negativ. Selbst die S. R. ist bei der Spätsyphilis, worauf unten noch näher einzugehen sein wird, alles weniger als ein sicheres diagnostisches Hilfsmittel. Bei positiver Luesanamnese und beim Vorhandensein früherer Salvarsankuren dürfte es dem nachbeobachtenden Arzt besonders wichtig sein, zu wissen, in welcher Weise die Vorbehandlung einzuschätzen ist, ob

Syphilisheilung wahrscheinlich, zweifelhaft oder ausgeschlossen ist. Sodann dürfte die Frage interessieren, was von der Salvarsanbehandlung der Spätsyphilis zu erwarten ist, und in welcher Weise sie am zweckmäßigten zu erfolgen hat. Neben der klinischen Wirkung der verschiedenen Salvarsanpräparate interessiert auch ihre Nebenwirkung. Einmal muß unterschieden werden, ob luetische Symptome, oder Folgen der Behandlung vorliegen, und zum andern muß bekannt sein, in welcher Weise Störungen am sichersten zu vermeiden sind. Hierbei wird ein näheres Eingehen auf die Ursachen der Salvarsanstörungen notwendig sein. Ein großer Teil der auftauchenden Fragen wird schließlich noch bei einem kurzen Überblick über die Entwicklung der Salvarsanbehandlung unserem Gesichtskreis näher gebracht werden.

4. Die Entwicklung der Salvarsanbehandlung.

Der von Wechselmann im Frühjahr 1910 eingeführten Salvarsandepotbehandlung folgte im Sommer 1910 die von Weintraud und Schreiber empfohlene intravenöse Salvarsanbehandlung. Die erste kurgemäße Anwendung der intravenösen Salvarsanbehandlung mit gehäuften Injektionen fand im Oktober 1910 im Marinelazarett Kiel-Wik bei sehr schweren Fällen von Syphilis maligna statt. Hier erfolgte auch die erste Anwendung des Salvarsans bei syphilitischer Augenerkrankung (Iritis) und im Verlaufe von $1^1/_2$ Jahren, d. h. bis zum Frühjahr 1912, die Festlegung des in den frischen Luesstadien ausreichenden Behandlungsmaßes. Inzwischen waren bei einer größeren Anzahl von Behandlungsstellen Störungen zutage getreten, die das anfänglich so glänzende Bild der klinischen Erfolge wesentlich trübten. Es wurden Erblindungen, Ertaubungen, Krampfzustände und Todesfälle unter dem Bilde einer Encephalitis beobachtet, die in der Geschichte der Syphilisbehandlung etwas Neues darstellten. Zunächst wurden alle Nebenwirkungen der Arsenotoxizität des Präparates zur Last gelegt; erst allmählich drang die Erkenntnis durch, daß es sich ursächlich um zwei verschiedene Dinge handelte, und zwar einmal um die Provokation der meningealen Infektion durch zu schwächliche Behandlung und zweitens um Intoxikationserscheinungen.

Nach Ehrlich selbst waren es Altmann, Benario, Dreyfus, Frühwald, Zaloziecki, Gennerich u. a., die eine syphilitische Meningitis von mehr oder weniger umschriebener Art als Ursache der Neurorezidive nachwiesen. Referent konnte dann 1912 zum ersten Male die biologischen Grundlagen des Syphilisverlaufes und damit auch der Neurorezidive aufdecken, worauf sich dann in der weiteren Folge allmählich die Aufrollung des gesamten Syphilis-Metasyphilisproblemes anschloß. Im Dezember 1915 erfolgte sodann der erste Bericht über die Ursachen von Tabes und Paralyse*).

Während die Bekämpfung der Neurorezidive in der Verbesserung der Behandlungsmethode gegeben war und sich als erfolgreich erwies, gelang

*) Dermat. Ztschr. 1915 Nr. 12.

es sehr bald auch über das Wesen der Intoxikationsvorgänge vermehrte Klarheit zu erhalten.

Zunächst stellte sich die Notwendigkeit einer verbesserten Technik heraus. Es ist das große Verdienst Wechselmanns, auf die Bedeutung des organischen Wasserfehlers hingewiesen zu haben, der trotz der vielseitigsten Anzweifelungen allmählich wohl überall anerkannt worden ist und beachtet wird. Nächst der Wechselmannschen Entdeckung mußte auch die von Emery festgestellte Bedeutung des anorganischen Wasserfehlers erst Eingang finden, bevor man zu einer technisch einwandfreien intravenösen Salvarsanbehandlung gelangen konnte. Die Anerkennung der aus den Wasserfehlern sich herleitenden Komplikationen der intravenösen Salvarsanbehandlung ist nicht zum wenigsten den unermüdlichen Bemühungen von Dreyfus zu verdanken, der nicht nur hinsichtlich der Erkennung der meningealen Frühsyphilis und ihrer Behandlung, sondern auch hinsichtlich der Technik der Salvarsanbehandlung sehr fördernd gewirkt hat.

1912 erfolgte durch Schreiber, Stühmer, Marschalkò u. a. die Einführung des Neosalvarsans in die allgemeine Praxis und sehr bald danach die Anwendung konzentrierter Lösungen mittels Spritze (Emery). Im Herbst 1914 fand durch Hoffmann und Wechselmann das Salvarsannatrium Eingang in die Behandlung, das an Wirkung dem Altsalvarsan nahe stand, während es dem Neosalvarsan überlegen war.

An der Klärung der schweren Intoxikationsvorgänge haben außer Ehrlich selbst besonders Wechselmann, Scholz und Riebes, Hoffmann, Zieler und Gennerich mitgearbeitet, worüber noch weiter unten zu berichten ist. Eine besondere Art der Salvarsanintoxikation brachte dann im Jahres 1916 die Kriegsernährung mit sich, und zwar den Salvarsan-Spätikterus, über den Rehder und Beckmann, Pulvermacher und über unser eigenes Material Zimmern ausführlich referiert haben.

Im Herbst 1918 übergab Kolle nach sehr umfangreichen chemotherapeutischen Studien im Tierversuch das Silbersalvarsannatrium der allgemeinen Praxis. Das bereits von Ehrlich konstruierte Präparat wies nach den Kolleschen Beobachtungen einen außerordentlich günstigen chemotherapeutischen Index ($\frac{C}{T}$ = Dosis curativa: Dosis tolerata) und bei der Kaninchensyphilis eine wesentlich größere Wirkung ($2^1/_2$fach) als die anderen Salvarsanpräparate auf. Auch beim Menschen ergab sich in den frischen Luesstadien eine sehr energische Einwirkung auf die klinischen Symptome wie auf das Verhalten der S.R., Beobachtungen, die sich in annähernd gleichem Maße auch auf das im Jahre 1920 der klinischen Erprobung übergebene Neosilbersalvarsan erstreckten. Im gleichen Jahre wurden auch von verschiedenen Behandlungsstellen über die von Linser bereits im Herbst 1918 angegebene intravenöse Sublimat-Neosalvarsanbehandlung günstige Erfolge berichtet. Inzwischen gelangte die ursprünglich (1912) von Wechselmann versuchte, späterhin im Sommer 1913 von Swift und Ellis von neuem mit Salvarsanserum in Angriff genom-

mene Lokalbehandlung der meningealen Syphilis unter dem Namen der endolumbalen Salvarsanbehandlung durch den Referenten zum weiteren Ausbau.

5. Die Behandlungskomplikationen.

Die wichtigsten Zufälle und Störungen der Salvarsanbehandlung bedürfen einer besonderen Besprechung, die ich derjenigen der Behandlung vorausschicken möchte.

a) Der angioneurotische Symptomenkomplex (Cyanose).

Beginnen wir mit dem angioneurotischen Symptomenkomplex und dem sogenannten anaphylaktischen Chok.

In der ersten Zeit der intravenösen Infundierung von Altsalvarsan wurde von verschiedenen Seiten (Wechselmann, Schreiber, Hoffmann, Iwaschenzow, Gennerich u. a.) berichtet, daß sich während der Infusion gelegentlich leichte oder auch schwere Anfälle von Blutandrang nach dem Kopf mit anfänglicher Pulsbeschleunigung und Vagusreizung (Nausea, Hustenreiz) einstellten. Die Anfälle wurden begünstigt durch zu starke Konzentration, ein Übermaß von Alkalisierung und durch zu schnelles Einlaufen der Lösung. Wie schon die Bedeutung der auslösenden physikalisch-chemischen Faktoren erweist, handelt es sich hier um Vorgänge, die mit der echten Serumanaphylaxie, die ja bekanntlich ähnliche Symptome zeigt, keine ursächlichen Beziehungen hat. Das gleiche ergab sich auch aus den späteren experimentellen Untersuchungen von Kolle, Schloßberger und Leupold. Nach ihnen gehören die Erscheinungen in das Gebiet der kolloidalen Vorgänge und stehen vielleicht mit veränderten Quellungs- und damit Resorptionsverhältnissen im Blut- und Lymphgefäßsystem im Zusammenhange.

Trotz relativ hoher Dosierungen (bis 0,5 pro Dosis) und gleichmäßig langsamen Einfließens kam es beim Altsalvarsan fast ausschließlich bei den späteren Injektionen (der 5. bis 7.) zum ersten Mal zur Angioneurose oder Cyanose, und zwar immer nur in vereinzelten Fällen. Bei Infusionen von Natriumsalvarsan sind die Erscheinungen ungemein selten, bei der Injektion jedoch, besonders wenn mit weniger als 20 bis 25 ccm eingespritzt wird, nur etwas häufiger. Das gleiche ist beim Silbersalvarsannatrium der Fall; bei ihm kann indessen durch zu schnelles Einspritzen (unter zwei Minuten) eine Häufung dieser Zufälle bewirkt werden. Beim Neosilbersalvarsan kommen sie kaum in Betracht. Am unangenehmsten oder sogar bedrohlich können bei der Einspritzung von Natriumsalvarsan oder Silbersalvarsan diejenigen Fälle verlaufen, bei denen die Symptome des Blutandranges nicht besonders hochgradig werden, wo aber sehr bald Pulsverlangsamung und Blässe des Angesichts eintreten. Hier rücken Herz- und Atemstillstand, während die Patienten blaßbläulich und kalt im Gesicht werden, in äußerst bedrohliche Nähe. Derartige Patienten müssen sofort horizontal, evt. auf die Erde gelagert werden, durch kräftige Stöße in die Herzgegend muß die Herztätigkeit und durch regelmäßiges Zu-

sammendrücken des Brustkorbes die Atmung angeregt werden. Diese Maßnahmen sind viel wichtiger, als die Injektion von Adrenalin und Digalen, die evt. schon zu spät kommen, weil sie nicht gleich zur Hand sind. Zur Vermeidung derart schwerer Störungen ist neben langsamer und behutsamer Injektion (Vermeidung quälender Injektionsversuche!) eine ständige Pulskontrolle während der Injektion dringend notwendig.

Sehr vereinzelt gibt es auch Überempfindlichkeiten im Sinne einer Angioneurose gegen Neosalvarsan, und zwar sowohl von Anbeginn an, wie erst nach mehreren Kuren. Sie äußerst sich bei der Aufnahme der Behandlung fast immer in Blutandrang zum Kopf und Brechreiz, seltener lediglich Übelkeit, Schwindelgefühl und Druck auf den Magen. Bei der später, nach mehreren Kuren erst auftretenden Überempfindlichkeit tritt der Blutandrang mehr zurück und die Nausea mehr hervor. Der Brechreiz ist dann manchmal außerordentlich heftig, pflegt jedoch in ca. einer Viertelstunde völlig wieder zu verschwinden. Am geringsten sind derartige Überempfindlichkeitserscheinungen nach Neosilbersalvarsan, bei dem sie bisher noch nicht beobachtet worden sind, und zwar selbst in solchen Fällen, wo gegen alle sonstigen Präparate bereits Überempfindlichkeit bestand. Bei allen während der Injektion auftretenden Zufällen soll diese sofort abgebrochen werden, weil die Gefahr einer Verschlimmerung der Erscheinungen vorliegt. Bleibt es beim Blutandrang und Übelkeit, so genügt es meistens, die Patienten an die frische Luft zu bringen; bei allen Kollapserscheinungen ist es jedoch ratsam, nach energischer Anwendung von Herzmassage und künstlicher Atmung je einen ccm Digalen und Adrenalin subcutan oder noch besser intravenös zu geben und bei schwerer Asphyxie auch eine Zungenzange anzulegen. Der Kollesche Vorschlag, durch kleinste einschleichende Dosen im Anfange der Behandlung den Organismus für die intravenöse Salvarsanzufuhr vorzubereiten, wie es ja bei den meisten Syphilistherapeuten seit vielen Jahren üblich ist, kann nur nachdrücklich empfohlen werden.

b) Die Encephalitis haemorrhagica.

Die gefürchtetste Komplikation bei der Salvarsanbehandlung ist die Encephalitis haemorrhagica. Ihr Vorstadium besteht in Verschlechterung des Allgemeinbefindens, großer Hinfälligkeit, Schwindelgefühl, Magendarmstörungen und äußerst heftigen Kopfschmerzen. Bedeutungsvoll ist auch der zumeist eintretende Fieberanstieg. Bei sofortiger Erkennung der drohenden Gefahr und geeigneter Behandlung gelingt es für gewöhnlich, den weiteren Folgen vorzubeugen, falls die individuelle Überdosierung nicht allzu hochgradig war. Die Entwicklung der Encephalitis kommt manchmal schleichend über Nacht oder auch ganz akut im Anfall. In beiden Fällen ist der Kranke völlig bewußtlos, neigt zum Erbrechen und hat stark erhöhte Reflexe. Die Harnmenge ist stark herabgesetzt, häufig ohne jegliche Albuminurie; in schweren Fällen besteht völlige Anurie. Die ohne Krämpfe einhergehenden Fälle bilden offensichtlich die leichtere und der Behandlung zugänglichere Form, aber auch die mit Krämpfen einhergehenden Fälle sind bei sofortiger Behandlung nicht ganz hoffnungs-

los. Ohne sehr eingreifende Maßnahmen werden die Kranken der ersten Form allmählich bis zum dritten Tage immer mehr soporös, bis schließlich Herz- und Atemlähmung eintritt. Bei der zweiten Form tritt oft schon weit eher im Krampfanfall durch Krampf der Atemmuskulatur im schweren Erstickungszustand (Cyanose) der Exitus ein. Anatomisch findet sich eine Gehirnschwellung, insbesondere Ödem der Rinde, die durch den vermehrten Druck in ihren Windungen abgeplattet wird, und feine Blutaustritte aus den kleinen Gefäßen (Diapedese roter Blutkörperchen nach M. B. Schmidt*). Dieser Tod an akuter Hirnschwellung, die auch in ihren sonstigen Begleiterscheinungen dem Bilde der akuten As-Vergiftung durchaus ähnlich ist, wird durch die Zersetzung des Salvarsans infolge Oxydation (Bildung von Salvarsanoxyden) hervorgerufen. Um die Klärung des Vorganges haben sich nächst Ehrlich besonders Wechselmann, Marschalko, Scholz, Riebes, Stühmer, Gennerich u. a. bemüht. Die Intoxikation setzt entweder prompt oder mit einer gewissen Latenzzeit (von 3 Tagen), jedoch nur selten ohne die bereits in den ersten 3 Tagen vorhandenen Prodromalerscheinungen ein. Im ersten Falle ist bereits zersetztes Salvarsan eingespritzt worden. Wie ein von mir berichteter Fall**), der infolge Mißverständnisses 7 Stunden nach der Zubereitung 0,3 Altsalvarsan erhielt, erweist, kann die Vergiftung bereits 2 Stunden nach der Einspritzung einsetzen. Der Patient bekam einen schweren Anfall von Bewußtlosigkeit, Blausucht, Atemhemmung, Opisthotonus und periphere Zuckungen, der durch sofortiges Eingreifen glatt und ohne eine Überempfindlichkeit zu hinterlassen, vorüberging. Ganz anders ist der Intoxikationsvorgang in den Fällen mit der verzögerten Intoxikation. Diese erklärt sich dadurch, daß die Salvarsanausscheidung durch die Nieren behindert ist. Infolgedessen wird das übermäßig lange im Blut zirkulierende Salvarsan von Blutsauerstoff zersetzt und führt dann nach ausreichender Anhäufung der Oxydationsprodukte zur Intoxikation. Ebenso wie die Bedeutung des Wasserfehlers, hat auch die Erklärung der verzögerten Intoxikation eine große Anzahl klinischer Zweifler gefunden, weil eine Albuminurie nur selten gefunden wurde. Hier ist es wiederum Wechselmann gewesen, der auf die vorwiegend vasculäre Form der Nierenveränderungen bei As-Intoxikationen (s. a. Schlayer und Hedinger) und auf die bei Salvarsanüberdosierungen feststellbare Wasserretention hingewiesen und auf den Parallellismus mit eklamptisch-urämischen Zuständen aufmerksam gemacht hat. In manchen Fällen ist die Wasserretention nur eine relative, während die As-Retention und die postmortal gefundene Glomerulonephritis evident sind. Jedenfalls kommt es infolge ungenügender Nierenfunktion zu einer Salvarsanretention und nachfolgender Salvarsanoxydation. Auf die chronischen, bzw. habituellen und temporären Funktionsstörungen der Nieren und ihre Erkennung wird noch weiter unten einzugehen sein. Es ist hier zunächst zu bemerken, daß die Ausscheidungsverhältnisse des Salvarsans von einer Reihe von

*) Über Gehirnpurpura und hämorrhagische Encephalitis. Zieglers Beiträge 1905.

**) Berl. Klin. W. 1913 Nr. 34.

Autoren nachgeprüft sind (Abelin, Scholz und Riebes, Ullmann, Hoppe und Tischer, Spiethof). Neben der Norm, d. h. einer Ausscheidungsdauer von 5 bis 6 Stunden, werden gar nicht selten auch Schwankungen in der As-Ausscheidung beobachtet, offenbar durch Abgabe aus entstandenen Arsendepots (in erster Linie der Leber). Besonders wertvoll waren die Untersuchungsergebnisse aus der Scholzschen Klinik, welche einen Zusammenhang der eingetretenen Intoxikation mit der Salvarsanretention dartaten. Nach alledem liegt der Schwerpunkt der Salvarsanintoxikation in den Nieren, die sich entsprechend der vorhandenen Anlage, Vorschädigung, bzw. Höhe der Überdosierung in verschiedenem Maße als insuffizient erweisen. In welcher Weise nun das retinierte und oxydierte Salvarsan zur Encephalitis haemorrhagica führt, ist noch Gegenstand der Kontroverse. Eine Herxheimersche Reaktion, der von einigen Autoren eine ursächliche Bedeutung zugeschrieben wird, kommt deshalb nicht in Betracht, weil die Intoxikation meist erst bei späteren Injektionen — kaum jemals nach der ersten — zustande kommt, wo mit einer Herxheimerschen Reaktion nicht mehr zu rechnen ist. Außerdem haben wir in zwei Encephalitisfällen vorher und hinterher normalen Liquor feststellen können. Besonderes Interesse hinsichtlich der Klärung der Encephalitisfrage erwecken die Befunde von Wechselmann und Bielschowsky über Thrombose der Vena Magna Galeni, mit deren Eintritt das ganze zentrale Gebiet der Großhirnhemisphären einschließlich der Adergeflechte außer Betrieb gesetzt und eine Drucksteigerung im Gehirn und in den Ventrikeln erzeugt wird, weil in ihrem ausgedehnten Capillargebiet neben den geformten Elementen viel flüssige Blutbestandteile in das Gewebe übertreten und eine beträchtliche Schwellung hervorrufen. Die sich oft reißend schnell entwickelnde Drucksteigerung findet ihren klinischen Ausdruck in der plötzlich einsetzenden tiefen Bewußtseinsstörung (Wechselmann). Die Thrombose der genannten Vene, Verschluß des Sin. longitudinalis und rectus, sowie vereinzelt eine Infiltration der Tela chorioidea, die sich in direkter Fortleitung bis in die Venenadventitia erstreckt, ist bei der Encephalitis haemorrhagica schon vor der Salvarsanära bekannt gewesen (Bollinger, Kockel, Halff, Oeller und Langbein). Diese Befunde wurden unter anderen auch nach Chlorose und Anämie gemacht. Nach Oeller braucht das Vorhandensein multipler hämorrhagischer Herdchen im Gehirn durchaus nicht immer der Ausdruck einer Entzündung zu sein, sondern kann auch auf primären thrombotischen Prozessen beruhen, denen eine mannigfaltige Ätiologie zugrunde liegt (besonders Tuberkulose, überstandene oder noch vorhandene Infektionen, perniziöse Anämie, Autointoxikationen u. a.). Da sich die klinischen und anatomischen Befunde dieser Oellerschen Encephalitis in jeder Weise mit den Beobachtungen decken, die Wechselmann und Bielschowsky bei der Encephalitis haemorrhagica nach Salvarsan-Intoxikation erheben konnten, so halten diese Autoren beide Krankheits- und anatomischen Befunde für den nämlichen Vorgang. Wechselmann meint, daß fast alle als Encephalitis haemorrhagica beschriebenen Salvarsantodesfälle auf Thrombosen der Hirngefäße beruhen. Es werde nun verständlich, daß ein schon bestehender, derartiger

Zustand, sei er nun durch Chlorose, Syphilis, perniziöse Anämie, überstandene Infektionskrankheiten, Autointoxikationen und andere Ursachen verursacht, durch intravenöse Einverleibung eines Arsenikpräparates in sonst unschädlicher, immerhin aber doch auf die Zirkulationsorgane kräftig wirkender Menge eine Steigerung erfahren kann. Sei doch eine Haupteigenschaft des Arsens, seine Wirkung auf die Capillaren und die Blutströmung in diesen. Wechselmann verweist ferner auf die bekannten Untersuchungen von Ricker und Knape, welche durch unmittelbare mikroskopische Untersuchung der Gefäße des Bauchfelles während des Lebens gezeigt haben, daß in einem durch andere Reize in einen abnormen Zustand versetzten Stromgebiet sich unter Salvarsanwirkung Stase und selbst Haemorrhagie entwickeln kann. Die Wechselmannschen Ansichten haben sicher außerordentlich viel Bestechendes an sich; es ist vielleicht sogar zuzugeben, daß bei einem Teil der Salvarsantodesfälle, wo die soeben beschriebenen Veränderungen an den meningealen Gefäßen bereits in der Vorbereitung begriffen waren, diese als primäre Grundlage des Krankheitsvorganges anzusprechen sind. Es ist indessen nicht sehr wahrscheinlich, daß diejenigen Encephalitisfälle nach Salvarsan, die in Genesung ausgehen, lediglich als urämisch-eklamptischer Natur (Erhöhung des Reststickstoffs im Blut) anzusprechen sind, wofür Wechselmann sich ausspricht. Selbst recht schwere Fälle können, wie von den verschiedensten Seiten berichtet und auch hier beobachtet worden ist, doch noch in Heilung übergehen. Bei vorhandener Thrombose wäre das natürlich nicht denkbar. Auf der anderen Seite fällt noch schwer ins Gewicht, daß die von Milian empfohlene Adrenalinbehandlung doch verschiedentlich zu einer baldigen Besserung des Krankheitsbildes geführt hat. Uns erscheint es daher durchaus als das nächstliegende, den Krankheitsvorgang der Encephalitis nach Salvarsan, möge er nun zum günstigen oder ungünstigen Ausgange führen, stets als den gleichen anzusprechen. Danach würde also die Schwellung immer das Primäre sein, während sich die Thrombosen mit dem zunehmenden Hirndruck erst sekundär entwickeln. Ursache und Wirkung würden sich danach gerade umgekehrt verhalten, wie bei der Encephalitis infolge Thrombose bei Anämie, Infektionskrankheiten usw. Für diese Annahme spricht außer den Beobachtungen über die Miliansche Adrenalinwirkung noch verschiedentliches andere. Über die Irritation der Gefäßendothelien berichteten bereits die oben angeführten Versuche von Ricker und Knape, sie sind ferner ersichtlich in der vasculären Form der Nierenreizung durch Salvarsan. Auch die Salvarsandermatitis beruht zum Teil auf denselben Schädigungen der Gefäßendothelien, wie die Hirnschwellung. Wenn es bei letzterer neben dem Ödem auch noch zur Diapedese roter Blutkörperchen und am Ende zur ausgedehnten Thrombose der ableitenden Gefäße kommt, so dürfte hierfür neben der Endothelschädigung auch die anatomische Lage eine wichtige Rolle spielen. Die Einengung des Gehirns in eine starre Kapsel verhindert eine freie Entfaltung des Ödems, so daß mit den Hirnteilen auch die Gefäße in zunehmendem Maße der Kompression unterliegen.

Es bliebe dann noch die Frage offen, weshalb es nicht auch bei den

eklamptisch-urämischen Hirnschwellungen zur Blutkörperchendiapedese kommt. Bei diesen Affektionen ist aber von einer derart hochgradigen Gefäßendothelschädigung, wie sie Ricker und Knape unter besonderen Verhältnissen bei intravenöser Salvarsanzufuhr experimentell beobachten konnten, nichts bekannt. Wie bereits oben angeführt, beziehen sich die Ricker- und Knapeschen Beobachtungen über Stase und Haemorrhagie auf ein Stromgebiet, das durch andere Reize in einen abnormen Zustand versetzt war. Letzteres dürfte auf das cerebrale Stromgebiet bei drohender Salvarsanencephalitis ganz besonders zutreffen. Und zwar dürfte sich hier zunächst infolge der Endothelschädigung nur ein Ödem einstellen (wie bei der Dermatitis); die Raumenge in der Schädelkapsel, die selbst bei geringen Schwellungszuständen (wie sie sehr wahrscheinlich klinisch noch nicht erkennbar auch der Dermatitis vorausgehen) kein Ausweichen einer gewissen Volumzunahme gestattet, dürfte wohl als das zweite prädisponierende Moment anzusehen sein, das die Schwierigkeiten des cerebralen Stromgebiets erhöht. Raumenge und Endothelschädigung würden somit wie ein Circulus vitiosus fortwirken; dadurch daß die Raumenge — nach Eintritt eines gewissen Ödems, das lediglich auf Grund der vorhandenen Endothelschädigung entstanden ist —, die Zirkulationsverhältnisse verschlechtert, werden die Folgen der Enthodelschädigung (erhöhte Durchlässigkeit der Gefäße) immer mehr gesteigert — das Ödem nimmt zu. Dieses vermehrt wiederum die Zirkulationshemmung, so daß sich die vorhandene Endothelschädigung immer noch weiter auswirken kann. So kommt es allmählich zur Diapedese der roten Blutkörperchen und letzten Endes eventuell auch zur Stase und Thrombose, und zwar letztere beide naturgemäß in denjenigen Gefäßen, wo an sich schon die Zirkulation am langsamsten erfolgt, in den Venen und Blutleitern. Schließlich bleibt noch zu berücksichtigen, daß die Endothelschädigung durch die Oxydationsprodukte des Salvarsans sehr viel intensiver ausfallen dürfte, als es bei den Ricker- und Knapeschen Versuchen für das Salvarsan selbst festgestellt ist.

Man muß sich die Endothelschädigung durch die Zersetzungsprodukte des Salvarsans wohl in der Weise vorstellen, daß sie zu einer gewissen Zeit den Höhepunkt erreicht, dann aber infolge allmählicher Ausscheidung des schädigenden Agens abnimmt. Durch ihren allmählichen Rückgang wird die Möglichkeit der Rückbildung der eingetretenen Störungen gegeben, wenn eben nicht durch ein besonders hochgradiges Ödem die Zirkulationsverhältnisse derart im Argen liegen, daß eine rechtzeitige Erholung des Nervengewebes, bzw. eine Beseitigung der Zirkulationshindernisse nicht mehr möglich ist.

Im Gegensatz zur Dermatitis, welche weiter unten noch zu besprechen ist, wäre bei der Intoxikation noch besonders hervorzuheben, daß sie bereits durch kleine Dosen zersetzten Salvarsans hervorgerufen wird, wie der oben erwähnte, s. Z. von uns berichtete Fall beweist, der 8 Stunden nach der Zubereitung einen kleinen Rest Salvarsanlösung (unter 0,3) erhielt. Bei derartigen kleinen Dosen (d. h. unter 0,3) kommt bei den üblichen Intervallen bei den früheren Salvarsanpräparaten eine Dermatitisgefahr nicht in Betracht.

Zusammenfassend möchte ich über unsere Anschauungen hinsichtlich der Salvarsanintoxikation, welche den **Wechselmannschen** außerordentlich nahe kommen, wiederholen: Die Salvarsanzersetzungsprodukte führen infolge Endothelschädigung der kleinen Gefäße, die mit einer fieberhaften Allgemeinstörung verbunden ist, überall zu einer größeren Gefäßdurchlässigkeit und zu einem geringfügigen Ödem, das jedoch nur in der Schädelkapsel, wo selbst für geringe Niveauunterschiede kein Raum ist, zu verhängnisvollen Folgen führt. Der Gegendruck der knöchernen Hülle steigert die Endothelschädigung und ihre Folgen. Der Gefäßdurchlässigkeit für flüssige Blutbestandteile folgt die Diapedese der festeren Teilchen, der Blutkörperchen und in manchen Fällen sogar die Stase und Thrombose. Eine besondere Affinität der Salvarsanzersetzungsprodukte zum Nervengewebe, wie sie beim Atoxyl und Arsazetin zu beobachten ist, läßt sich nicht feststellen. Es handelt sich hier vielmehr lediglich um vasculäre Störungen, welche durch die besonderen anatomischen Verhältnisse, denen das cerebrale Zirkulationsgebiet unterworfen ist, eine ungewöhnliche Entwicklung nehmen. Der Umstand, daß die Intoxikation nach Einspritzung zersetzten Salvarsans (s. oben unseren Fall!) sofort nach 2 Stunden unter heftiger Fiebersteigerung, Bewußtlosigkeit und Konvulsionen einsetzt, daß sie nach baldiger Ausscheidung der schädlichen Produkte — wenn eben die Nieren noch befähigt sind, die irritierenden Stoffe auszuscheiden — zurückgeht, spricht für ein akutes Hirnödem, für dessen Zustandekommen die beiden oben näher beschriebenen Faktoren (akute Endothelschädigung und Gegendruck der Schädelkapsel) in Betracht kommen.

Es gibt kein Salvarsanpräparat, bei dem die Hirnschwellung nicht vorkommt. Die größte Gefahr der Oxydation besteht beim Neosalvarsan, weshalb man hier ganz besonders für unverzögerte Einspritzung unmittelbar nach der Lösung Sorge tragen muß. Die Zersetzlichkeit des Neosalvarsans war in früheren Jahren noch wesentlich dadurch erhöht, daß manche Ampullen bereits zersetztes Präparat enthielten. Es waren dies diejenigen Ampullen, deren Inhalt sich nach der Entleerung in Aqua destillata sofort als rötlich gelber Niederschlag zu Boden setzte. Es empfiehlt sich, derartige Lösungen mit einem rötlich gelben Farbenton zu vernichten und nur solches Neosalvarsan zu verwenden, das sich als ein stark hygroskopisches hellgelbes Pulver an der Oberfläche des Wassers löst. Dieselbe hellgelbe Farbe müssen auch Altsalvarsan und Natriumsalvarsan besitzen. Wenn letzteres einen leicht grünlichen oder bräunlichen Farbenton in der Lösung aufweist, so empfiehlt sich ebenfalls die Beseitigung. Auch bei den Silbersalvarsanen ist darauf zu achten, daß sich die Präparate an der Oberfläche der NaCl-Lösung auflösen und eine völlig durchsichtige Lösung geben.

Zur Vermeidung der Salvarsan-Intoxikation muß abgesehen von der Meidung zersetzten Salvarsans stets auf eine individuell verträgliche Dosierung acht gegeben werden. Von großer Wichtigkeit ist, wie wir bei der Erörterung des Behandlungsplanes noch sehen werden, die einschleichende Dosierung und die Beachtung aller relativen und temporären Kontraindikationen, auf die wir gleich zurückkommen werden. Da die Gefahr der Intoxikation bei einwandfreier Einverleibung auf der übermäßig langen

Retention und nachfolgenden Zersetzung im Blut beruht, so wäre es das nächstliegende, sich durch ständige Kontrolle der Salvarsanausscheidung über den jeweiligen Stand des Salvarsanspiegels im Blute zu unterrichten und die ausgeschiedene Salvarsanmenge täglich nachzukontrollieren. Derartige Untersuchungen (Stümpke und Siegfried, Abelin, Riebes, Escallon, Spiethoff u. a.) sind jedoch an einem größeren Krankenmaterial unausführbar. Ein anderer, bei stationärer Behandlung recht gut durchführbarer Weg ist nicht die Messung der Salvarsanausscheidung, sondern der durch die Salvarsan-Irritation bedingten Nierenschädigung. Sobald die Nieren an der Grenze ihrer individuellen, bezw. temporären Leistungsfähigkeit angelangt, oder in ihrer Funktion herabgesetzt sind, macht sich eine Flüssigkeitsretention mehr oder minder erheblichen Grades geltend, die stets auch auf Zurückhaltung gewisser Salvarsanreste und Indisposition der Nieren für baldige Fortführung der Salvarsaninjektion, insbesondere in gleich hoher Dosierung wie vordem, schließen lassen. Ich habe viele Jahre die Flüssigkeitszufuhr und Ausfuhr täglich auf dem Kurvenzettel eintragen lassen und aus den sich hierdurch ergebenden Beobachtungen häufig sehr wertvolle Anhaltspunkte für die Fortführung der Salvarsanbehandlung erhalten. Aber auch dieser Maßstab kommt bei der ambulanten Behandlung in Fortfall, so daß man hinsichtlich der weiteren Anordnung der Kur auf die Feststellungen der bisherigen Verträglichkeit der Behandlung und das Ergebnis der jeweiligen Untersuchung des Patienten angewiesen ist.

Colman und Kron von der Wechselmannschen Abteilung raten zur Funktionsprüfung der Niere vor der Salvarsanbehandlung zum mindesten in denjenigen Fällen, die früher Infektions- bzw. Nierenkrankheiten oder Metallvergiftungen durchgemacht haben. Sie machen den Wasserversuch nach Volhardt und Fahr, bei welchem der Patient 7 Uhr früh nüchtern nach völliger Entleerung der Blase 1000 ccm Tee erhält. Von 8 Uhr ab wird der Harn halbstündlich entleert, gemessen, das spez. Gewicht bestimmt, ferner das Ergebnis der Messungen auf dem Groteschen Schema eingetragen (s. Derm. Wochenschr. 1920. Nr. 50!). Innerhalb der ersten $1^1/_2$ Stunden werden von einer gesunden Niere $^2/_3$ der Menge entleert. Die zweite Portion ist die größte. Bis spätestens 12 Uhr soll die aufgenommene Flüssigkeitsmenge vollständig ausgeschieden sein. An zweiter Stelle wird der Milchzuckerversuch mit dem unter Wechselmanns Aufsicht von der chemischen Fabrik Güstrow hergestellten Renovasculin vorgenommen. 20 ccm (in gebrauchsfertiger steriler Tube geliefert) werden intravenös injiziert; die zweistündlich gelassenen Urinportionen werden dann auf Zucker untersucht. Normalerweise soll der Milchzucker nach 5 bis 6 Stunden ausgeschieden sein.

Außerdem wird der Konzentrationsversuch nach Grote vorgenommen. Die Patienten erhalten abends 7 Uhr $^1/_2$ l Tee und müssen dann bis zum übernächsten Morgen, also 36 Stunden, dursten, d. h. sie dürfen nur die in der Nahrung (keine Suppen) enthaltenen Flüssigkeitsmengen zu sich nehmen. Der nach 36 Stunden gelassene Morgenurin soll ein spezifisches Gewicht, das mindestens 10 Teilstriche höher steht als

das normale, aufweisen. Die Zahl schwankt demnach zwischen 1020 und 1030.

Derartige Versuche sind natürlich für die klinische Behandlung außerordentlich wertvoll, sie bilden hier eine willkommene Ergänzung der klinischen Überwachung. Für die ambulante Behandlung erscheinen jedoch derart umständliche Nierenfunktionsprüfungen undurchführbar, so daß der Praktiker, wie bereits oben erwähnt, auf die Beobachtungen über die jeweilige Verträglichkeit der Injektionen und die Exploration und Untersuchung der Kranken angewiesen ist.

Zunächst ist die Verträglichkeit der Salvarsanbehandlung abhängig von Alter, Größe und Geschlecht des Patienten. Sie ist oft vermindert nach früheren Infektionskrankheiten (Scharlach), Alkoholismus, Schwangerschaften, überstandenen Nierenleiden und ferner bei qualitativer Unterernährung, Phthise, schweren Veränderungen des Gefäßsystems infolge Syphilis und vereinzelten, sehr weit fortgeschrittenen tabischen Prozessen. Es handelt sich hier also um Fälle mit relativen Kontraindikationen, wo die Dosierung der Salvarsanbehandlung nicht nur anfänglich (kleinste Anfangsdosen), sondern auch weiterhin sehr vorsichtig und zurückhaltend gehandhabt werden muß. Ihre Feststellung begegnet bei eingehender Aufnahme der Anamnese und des Befundes keinen Schwierigkeiten.

Etwas größere Aufmerksamkeit erfordert die Erkennung der temporären Kontraindikationen, die in ihrer Bedeutung absolut ist, d. h. ein völliges Aussetzen der Salvarsanbehandlung erfordert, bis der Anlaß zur Gegenanzeige behoben ist. Die Wiederaufnahme der Behandlung hat dann von neuem in einschleichender Weise zu erfolgen. Zu den temporären Kontraindikationen gehören alle interkurrenten Störungen, Erkältungskrankheiten, akute Magendarmstörungen und alle Reiz- und Überempfindlichkeitserscheinungen der bisherigen Kur (fieberhafte Reaktionen nach Salvarsan mit Ausnahme der ersten Injektion, schwere Angioneurosen, flüchtige Erytheme, Kopfschmerzen, Übelkeit, Appetitherabsetzung, Durchfälle, alle ausgeprägten Hg-Störungen und nicht zuletzt eine gewisse Störung des allgemeinen Wohlbefindens seit der letzten Salvarsaninjektion). Während die groben Anlässe zum Aussetzen der Behandlung nicht zu übersehen sind, ist die Erkennung der leichteren Dyskrasien des Organismus keineswegs leicht und bedarf ausgiebiger Erfahrungen. Die Harnuntersuchung auf Albumen, Zylinder und ev. auch auf Urobilinogen (mit Ehrlichs Reagenz) darf natürlich nicht vernachlässigt werden; ein zuverlässiges Mittel zur Feststellung der Nierenfunktion und im besonderen einer bestehenden vasculären Schädigung ist sie jedoch nicht. Deshalb bleibt die gründliche Ausfragung des Kranken nach den oben erwähnten Störungen und die sich gegebenenfalls anschließende Untersuchung des Kranken bei weitem die wichtigste Maßnahme bei der Leitung der Salvarsankur.

Eine höhere Empfindlichkeit des Organismus gegen Hg und Salvarsan ist — wenn von den Fällen mit stark belastender Vorgeschichte (Scharlach oder sonstige Infektionskrankheiten, Nierenaffektionen usw.) abgesehen wird — zumeist erst über das 30. Lebensjahr hinaus anzutreffen. Die genaueste Beachtung jeder Überempfindlichkeitsstörung ist dann besonders

am Platze. Man wird gelegentlich ganz kräftigen Individuen begegnen, bei denen sich trotz Beiseitelassung der Hg Kombination eine Überschreitung von Dos. II als Einzeldosis als undurchführbar erweist. Wer viel mit Fällen von Spätsyphilis zu tun hat, wird stets gut tun, sich dieser Tatsache zu erinnern. Trotz alledem muß auch bei der Behandlung der Spätstadien das Bestreben vorliegen, möglichst solche Dosen zu erreichen, die in ordnungsgemäßen Kuren angeordnet die Möglichkeit einer Ausheilung ergeben, falls es die anatomischen Veränderungen noch zulassen. Die Beobachtungen in der Luesbehandlung während der Kriegsernährung haben ferner den Wechselmannschen Ansichten über die Erschwerung der Salvarsanbehandlung durch gleichzeitige Hg-Behandlung durchaus recht gegeben. Der schlechter genährte Organismus wurde durch Hg sehr viel mehr mitgenommen als früher; Stomatitis, Nierenreizungen und Hg-Dermatitis wurden schon nach verhältnismäßig milder Behandlung und recht häufig beobachtet. Entsprechend dieser Zunahme der Hg-Störungen wuchs auch die Häufigkeit der verschiedenen Salvarsankomplikationen. Alle irgendwie nennenswerten Hg-Störungen gehören demnach auch mit zu den temporären Kontraindikationen der Salvarsanbehandlung. Sie muß auch hier bis zur Besserung der Hg-Komplikation hinausgeschoben und außerdem noch in der Dosierung zunächst herabgesetzt werden. Ev. darf nur mit Tastdosen erneut vorgegangen werden.

Die als temporäre Kontraindikationen angesprochenen interkurrenten Störungen — möge es nun eine Erkältung, ein heftiges Kalomelinfiltrat oder eine sich in einer Appetitstörung kundtuende Abnahme des Wohlbefindens sein — haben sämtlich das Eine gemeinsam, daß sie die parenchymatösen Organe und damit deren Funktion schädigen, wodurch die Verarbeitung des Salvarsans im Organismus leidet. Es kommt aber nicht nur zu einer längeren Retention des Salvarsans mit ihren manchmal verhängnisvollen Folgen, sondern auch zu einer allmählich gesteigerten Schädigung dieser Organe selbst, so daß diese über kurz oder lang mit Krankheitserscheinungen reagieren können.

c) Salvarsandermatosen.

Eine sehr wichtige Komplikation der Salvarsanbehandlung bilden die Salvarsan-Dermatosen. Die leichteren Formen bestehen in urticariellen Exanthemen und in Erythemen. Sie sind teils umschriebener Art, vorzugsweise im Gesicht und an den unbedeckten Körperstellen, teils mehr oder minder diffus am ganzen Körper vorhanden. Obgleich diese toxischen Exantheme oft sehr flüchtiger Natur sind, d. h. nach Stunden oder wenigen Tagen wieder zurückgehen, so können sich doch nach Tagen oder Wochen weitere Exanthemschübe in der gleichen umschriebenen Lokalisation einstellen. Diese Beobachtung der Nachschübe des toxischen Agens ist für den Hergang der Salvarsan-Dermatosen recht bezeichnend. Wir begegnen ihr auch bei den schweren Dermatitisformen, wo die Nachschübe zu immer erneuten Exazerbationen des Krankheitsbildes führen und einen sehr langwierigen und den Patienten stark erschöpfenden Verlauf bedingen können. Zwischen den mehr flüchtigen und ev. rezidivierenden Exanthemen

(Früh- und Spätexanthemen) und der Salvarsan-Dermatitis stehen die fixen Exantheme, die in Form eines Erythems mit oder ohne stärkeres Ödem, aber meist ohne wesentliches Nässen in irgend einer umschriebenen, Lokalisation eine Reihe von Tagen bestehen, dann spurlos verschwinden oder auch eine Pigmentation hinterlassen können. Gelegentlich treten die Exantheme auch erst 8 Tage nach der letzten Injektion auf. Derartige Fälle wurden von Frühwald, Heuck und E. Hoffmann berichtet. Neuerliche Arbeiten über die fixen Salvarsanexantheme brachten Naegeli, Leibkind und Nathan. Außer den angeführten Formen habe ich in einem Falle auch eine circumscripte Dermatitis, die mit Schmerzen und starkem Nässen einherging, beobachtet. Die Affektion war einseitig auf Hals- und Schultergegend lokalisiert und heilte nach mehrwöchentlichem Verlauf unter Pigmentation ab. Alle diese leichteren Formen der Salvarsandermatosen ähneln ganz außerordentlich den von Jadassohn beschriebenen Antipyrin-Exanthemen; auch bei diesen werden die gleichen flüchtigen urticariellen wie erythematösen und fixen Exantheme beobachtet. Unter der Friedensernährung waren toxische Exantheme sehr viel seltener als während der Kriegszeit und unter den jetzigen Ernährungsverhältnissen.

Die Exantheme entstehen entweder gleich im Anfange der Behandlung nach 1 bis 2 Injektionen (z. B. Dos. II und III Neosalvarsan) infolge angelegter Idiosynkrasie oder erst im weiteren Verlaufe der Behandlung infolge kumulativer Reizung, wodurch eine Idiosynkrasie erst erzeugt wird. Im ersten Falle kann nach Ablauf des Exanthems durch einschleichende Dosierung sehr schnell wieder eine Gewöhnung des Organismus eintreten, während im zweiten Falle die Idiosynkrasie zumeist dauerhaft ist. Die gleich im Anfange der Behandlung auftretenden Ausschläge gehen bezeichnenderweise (bezüglich der Ätiologie) manchmal auch mit einem mehr oder weniger schweren Ikterus einher, der eine recht energische Behandlung benötigt (s. u.!); sie sind im übrigen aber relativ gutartig. Sie bestehen selten länger als 8 bis 10 Tage, gelangen fast nie in ein nässendes Stadium, heilen aber oft mit leichter Schuppung ab. Bei den hier beobachteten Fällen, die sich nach der zweiten Salvarsaninjektion ereigneten, stellte sich 6 bis 8 Stunden nach der Einspritzung ziemlich hohes Fieber ein. Am andern Tage war der Ausschlag in allgemeiner Ausbreitung vorhanden und zwar meist in skarlatinöser Form. Bereits nach 14tägiger Pause konnte die Behandlung in vorsichtiger Weise wieder aufgenommen werden. Während der Störung wurde im Anfange eine merkliche Harnretention, aber kein Albumen beobachtet.

Leibkind berichtet über einen Fall mit exazerbierendem Exanthem. das mit frischen blauroten, stellenweise kupferroten ödematösen Infiltraten einherging, bei dem sowohl die Hg- wie auch die Salvarsanbehandlung (Dos. IV Altsalvarsan!) noch längere Zeit fortgesetzt werden konnte, bis nach der 5. Salvarsaninjektion hohes Fieber, Verschlimmerung des Ausschlages, Brechen, Durchfälle und Benommenheit auftraten. Auffallenderweise ging der Fall nicht in universelle Dermatitis über. Für gewöhnlich sollen jedoch jedes Exanthem und insbesondere auch vorübergehende Schwellungen als ein striktes Haltesignal für die Salvarsanbehandlung

angesehen werden. Entgehen diese Ausschläge der ärztlichen Beobachtung oder wird die Salvarsanbehandlung trotz flüchtigen Exanthems oder Schwellungen der Haut fortgesetzt, so ist der Eintritt einer universellen Dermatitis nach der nächsten gleich dosierten Salvarsaninjektion fast regelmäßig zu erwarten.

Dermatitiden werden nach allen Salvarsanpräparaten beobachtet. Sie stellen sich selten nach der dritten oder vierten Injektion, häufiger nach den späteren Salvarsaninjektionen ein. Besonders hohe Dosierungen und verschiedene sonstige Umstände, auf die noch näher einzugehen ist, begünstigen den frühen Eintritt. Mit wenigen Ausnahmen geht der Dermatitis eine fieberhafte Reaktion voraus, die sich entweder sofort oder 4 bis 5 Tage nach der letzten Salvarsaninjektion einstellt. War die individuelle Überdosierung besonders hoch, so sind neben dem Fieber auch eine Reihe von anderen Störungen, wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle, Kopfschmerzen und Unruhe bereits einen Tag nach der letzten Salvarsaninjektion vorhanden. Bei weniger hoher Dosis stellt sich zunächst eine Fieberreaktion mit mehr oder weniger erheblicher Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens und erst am vierten oder fünften Tage nach der letzten Injektion ein fleckförmiges, ständig zunehmendes und allmählich in Dermatitis übergehendes Erythem ein. In selteneren Fällen und zwar bei älteren Patienten stellt sich zunächst nach der dritten oder vierten Salvarsaninjektion (die dann zum ersten Male Dos. IV erreicht hat) eine fieberhafte und meist ziemlich heftige Störung des Allgemeinbefindens ein, die zu einer 10 tägigen Behandlungspause und Wiederbeginn der Behandlung mit kleiner einschleichender Dosierung Veranlassung gibt. Nach 4 bis 5 kleinen Dosen (höchstens Dos. III) wird die Kur als beendet ausgesetzt. Trotzdem stellt sich 8 bis 10 Tage später ein universelles Erythem ein, das fast am ganzen Körper, besonders aber am Kopf, Händen und Füßen, zur Dermatitis führt. Der Verlauf ist in diesen Fällen ziemlich gutartig. Schließlich kann es noch sehr vereinzelt bei einem recht geringen Behandlungsmaß (z. B. nach je einmal Ds. I und II und viermal Dos. III Neosalvarsan) ca. 10 bis 14 Tage später — ohne eine vorherige Fieberreaktion im Anschluß an die einzelne Salvarsaninjektion — zu einer Dermatitis kommen, und zwar in Fällen hohen Alters und mit stark vorgeschädigten Nieren (chronischer Alkoholismus bei Angehörigen des Gastwirtsgewerbes und Personen mit analoger Lebensweise). Eine Albuminurie kann völlig fehlen oder nur spurweise vorhanden sein, während das Sediment außer sehr vereinzelten Zylindern keinen Befund aufweist. Erst nach Eintritt der Dermatitis machen sich schwerere Harnveränderungen bemerkbar. Derartige Fälle sind prognostisch besonders ungünstig.

Bevor auf die ursächlichen Zusammenhänge der Erkrankung näher eingegangen wird, soll kurz über den klinischen Verlauf der Salvarsandermatosen berichtet werden.

Bei den leichten urticariellen Exanthemen und auch bei den diffusen Erythemen, die sich bald nach Aufnahme der Behandlung einstellen, tritt fast immer eine sehr schnelle Rückbildung ein. Bei den Fällen mit urticariellen Eruptionen im Anfange der Kur, die selbst bei ziemlich kräftigen

Personen, besonders aber Frauen jenseits des dreißigsten Lebensjahres nach Dos. I und II Neosalvarsan auftreten können, gelangen häufig auch Angioneurosen mit starker Beteiligung des Herzens unter der Einspritzung oder unmittelbar danach zur Beobachtung, ein Zeichen dafür, daß ein besonders reizbares Gefäßendothel vorliegt. Unter vorsichtiger Fortführung der Kur mit kleinen Neosalvarsandosen bleiben aber allmählich die vasomotorischen Störungen aus oder nehmen ab, so daß zu einer wirksameren Dosis (Dos. III) doch noch übergegangen werden kann.

Die nach höherer Dosierung, nach längerem Verlaufe der Kur und meist nach einer Fieberreaktion sich einstellenden rezidivierenden fixen Exantheme verlieren sich erst nach längerem Aussetzen der Behandlung. Letzteres muß daher unbedingt stattfinden, weil sich sonst eine Dermatitis hinzugesellt.

Der Verlauf der Dermatitis ist meist ungemein langwierig (3 bis 6 Monate). Aus den ursprünglich quaddelartigen Exanthemen oder dem fleckigen oder kleinpapulösen Erythem entwickelt sich in wenigen Tagen ein diffuses Erythem am ganzen Körper. Die Haut wird stark ödematös und fängt an zu nässen. Der Kopf ist ballonartig geschwollen, Gesichtszüge gänzlich unkenntlich, die Haare mit Borken verklebt. Die Mundschleimhaut zeigt ein analoges Enanthem, sie ist gerötet und geschwollen und stößt an wechselnden Stellen ihr Epithel ab. Die Hautschwellung ist an den Extremitäten so stark, daß diese den doppelten Umfang aufweisen. Im Harn befinden sich Albumen und Cylinder, die Sekretion ist deutlich herabgesetzt. Das Blutbild entspricht dem der Hg-Dermatitis, Eosinophilie des Blutes und der Haut (E. Hoffmann). Trotz täglichen Bädern, Zinkölverbänden weist das Ödem wiederholt neue Schübe auf, die sich nach vielen Wochen wiederholen können und auf ein Arsendepot im Körper (in der Leber) hinweisen. Die Haut zeigt starkes Nässen, Borken- und Schuppenbildung und stößt sich nach 3 bis 4 Wochen in Fetzen ab. Zur selben Zeit stellen sich infolge Sekundärinfektion (Staphylokokken) neue Fieberanstiege ein. Die Haut zeigt namentlich auf der Brust, an den Achselhöhlen und Gelenkbeugen follikuläre Hautentzündungen. Auch Drüsenvereiterungen und tiefere Abscedierungen kommen gelegentlich vor. Besonders verhängnisvoll wirken entzündliche Abscedierungen am Larynx und an der Trachea, weil sich hier Senkungsabscesse, eitrige Pneumonie, Pleuritis und Sepsis entwickeln.

Im Beginn des Leidens muß die Behandlung auf die Beseitigung der inneren Noxe bedacht sein. Es sind daher Aderlässe, Kochsalzklysmen, Kochsalzinfusionen, reichliche Flüssigkeitszufuhr und Magnesia usta intern ausgiebig anzuwenden. Besonders starke Schwellungen erfordern jedoch Kochsalzentziehung und Flüssigkeitseinschränkung. Bei neuen Schüben sind zur Herabsetzung der serösen Exsudation Menschenseruminjektionen und evt. auch Adrenalin und Pituitrin oft von erkennbarem Nutzen. Äußerlich sind beste Hautpflege, häufige Bäder mit Seifenwaschung, Zinkölverbände, zuletzt mit mäßigen Teerzusätzen, Spirituswaschungen an den Gelenkbeugen und täglicher Wäschewechsel dringend zu empfehlen. Sobald die Sekundärinfektion einsetzt, darf neben der chirurgischen Be-

handlung der entzündlichen Hautveränderungen die intravenöse Dispargenbehandlung nicht verabsäumt werden. Beste Mundpflege, eiweißreiche Diät (rohes Schabefleisch, rohe Eier, Mehlsuppen und süße Speisen), Regelung des Stuhlgangs, Harnkontrolle und die Anwendung von Exzitantien sind nicht außer acht zu lassen.

Die Abheilung der Dermatitis erfolgt, worin Zieler recht hat, nur äußerst selten unter Eintritt von Melanosen. Wo letztere, wie z. B. in den Hellerschen Fällen, zutage treten, handelt es sich fast immer um Folgen der Kriegs-Salbenersatzmittel, die analog der Schmieröldermatitis (Hoffmann, Bettmann, Galewski, Habermann u. a.) zur Melanose führen. Nach Ablauf der schweren Dermatitiden bleibt in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle eine dauernde Idiosynkrasie gegen Salvrasanpräparate zurück; nur selten tritt wieder eine Gewöhnung an therapeutisch brauchbare Dosen ein. Versuchsdosen müssen bei 0,01 anfangen. Wie schon soeben erwähnt, beruht der Symptomenkomplex auf einer Idiosynkrasie des Organismus gegen Salvarsanpräparate, die vorzugsweise rötlich blonde Individuen betrifft. Bei einschleichender Dosierung (Sensibilisierung durch kleine Dosen) wird die besonders bei älteren Personen vorhandene Empfindlichkeit, die sich in flüchtigen Erythemen, vasomotorischen Störungen und akuten Herzbeschwerden äußert, allmählich überwunden, so daß nach 6 bis 8 Dosen zu therapeutisch wirksameren Einzeldosierungen übergegangen werden kann. Durch eine kleine Anfangsdosierung wird auch die Allgemeinreaktion des Organismus auf den Spirochätenzerfall geringer, was für die Vermeidung idiosynkrasischer Vorgänge nicht ganz ohne Belang ist. Entgegen der im allgemeinen leichten, von vornherein vorhandenen, aber überwindbaren Empfindlichkeit des Organismus gegenüber dem Salvarsan, die in ihren Folgen derjenigen gewisser anderer Arzneimittel wie Antipyrin, Copaivabalsam sehr ähnelt, sind alle späteren Formen der Salvarsandermatosen durch eine gewisse kumulative Reizung des Arzneimittels bedingt. Bleibt die angehäufte Schädigung noch innerhalb gewisser Grenzen, so können die Dermatosen auch bei längerer Dauer der Kur noch mehr oder weniger flüchtiger Art sein. Bei besonders heftiger Schädigung, die noch näher auszuführen ist, und besonders gegen Ende der Kur beruhen die Dermatitiden auf kumulativer Schädigung (nicht Kumulation des Salvarsans selber) des Protoplasmas der Retezellen. Welche ätiologische Rolle der Leber bei der Entstehung der Dermatitis zukommt, wurde bereits oben kurz gestreift, als von den Nachschüben die Rede war. Die Leber dient physiologischerweise als Speicherungs- und Entgiftungsorgan, worauf u. a. Zieler, Hoffmann und Wechselmann hingewiesen haben. Ist die Salvarsandosis evt. zu hoch gewesen, und sind ferner die Ausscheidungs- und Entgiftungsorgane (Nieren, bzw. Leber) funktionell nicht auf der Höhe oder nicht imstande, binnen kurzer Zeit die Konzentration des kreisenden Salvarsans auf ein unschädliches Maß herabzusetzen, so kommt eine starke Irritation der Haut mit nachfolgender idiosynkrasischer Reaktion zustande. Letztere bleibt auch fortbestehen, wenn inzwischen eine hinreichende Ausfuhr von Salvarsan stattgefunden hat. Dadurch wird es erklärlich, daß selbst kleinste Arsenmengen, welche aus der Leber zeitweilig wieder in den Kreislauf ge-

langen (s. intermiierende As-Ausscheidung nach Abelin, Spiethoff u. a.!) wieder neue dermatitische Schübe auszulösen imstande sind.

Ob es sich beim Zustandekommen der Protoplasmaschädigung der Haut lediglich um eine Irritation der Malpighischen Schicht infolge Bindung der toxischen Stoffe handelt, oder ob der Charakter der Haut als Hilfsorgan der Exkretion toxischer Produkte eine gewisse ätiologische Rolle spielt (größere Avidität zu körperfremden Produkten), mag dahingestellt bleiben. Jedenfalls haben besonders die Kriegserfahrungen mit der Salvarsanbehandlung deutlich gezeigt, daß die infolge der schlechten Ernährung verringerte Leistungsfähigkeit der Entgiftungs- und Ausscheidungsorgane am Zustandekommen der Dermatitis den wesentlichsten Anteil hat. In diesem Sinne ist auch die E. Hoffmannsche Beobachtung zu bewerten, nach welcher bei vorausgehendem Ikterus relativ leicht unter der nachfolgenden Salvarsanbehandlung noch eine Dermatitis entsteht. Auch hier ist Ikterus und universelle Erythrodermie gleichzeitig nach sehr kleinen Salvarsangaben beobachtet worden.

Die Bedeutung der Ausscheidungsorgane erhellt ferner aus der Tatsache, daß die überwiegende Mehrzahl der Dermatitisfälle Kranke betrifft, die nicht nur gleichzeitig Hg erhalten, sondern auch bereits gewisse Hg-Störungen (Stomatitis, leichte Nierenreizungen und Gewichtsverlust) aufgewiesen haben. Sie wird ferner dadurch illustriert, daß die Salvarsandermatitis sowohl bei uns wie in anderen Kliniken zu jener Zeit, wo von der Hg-Kombination abgesehen werden mußte, eine sehr große Seltenheit geworden war. Letzteres ist besonders deshalb beachtenswert, weil dies bei unserem Krankenmaterial in den letzten beiden Kriegsjahren der Fall war, wo die Ernährungsbedingungen nach Maßgabe der hohen Ikterusfrequenz am schlechtesten waren. Die Hg-Behandlung bereitet demnach durch Verschlechterung des Allgemeinzustandes und der Nierenfunktion in allererster Linie den Boden für die Dermatitis, wie für alle spät einsetzenden, auf kumulativer Schädigung beruhenden Salvarsandermatosen vor. Die Nierenschädigung braucht dabei keineswegs am Harnbefund (Albumen, Cylinder, Urobilinogen) nachweisbar zu sein; nur sehr vereinzelt sind bereits nach derjenigen Salvarsaninjektion, welche der zur Dermatitis führenden, oder richtiger, sie auslösenden Salvarsaninjektion vorausgeht, einige Cylinder im Harn vorhanden. Falls damals (bei der vorletzten Injektion) schon eine Fiebersteigerung vorhanden war, so kann ausnahmsweise für einen Tag auch eine Spur Albumen nachweisbar gewesen sein. Findet indessen eine regelmäßige Kontrolle der Wasserzufuhr und -ausfuhr statt, wie sie bei uns jahrelang durchgeführt worden ist, so läßt sich oft schon bei der vorletzten Injektion eine Senkung der Ausscheidungskurve und damit eine funktionelle Nierenschädigung feststellen. Im weiteren Verlaufe der Dermatitis nimmt natürlich der Umfang der nachweisbaren Nierenschägung zu; bei der Autopsie finden sich sowohl Rinden- wie Marksubstanz getrübt.

In ätiologischer Hinsicht ist es ferner nicht ohne Interesse, daß die Entstehung der Dermatitis durch aktinische Irritation der Haut begünstigt werden kann. Zunächst ist häufig zu beobachten, daß das initiale Ery-

them von den unbedeckten Körperstellen, wozu bei den Marineangehörigen auch der obere Teil der Brust gehört, seinen Ausgang nimmt. Außerdem gelangten hier gleichzeitig zwei Fälle zur Beobachtung, wo offensichtlich ein unerlaubtes Sonnenbad im Hochsommer den Anstoß zur Dermatitis gegeben hatte. Es entstand hier zunächst ein Erythema solare am Oberkörper, das erst späterhin in eine universelle Dermatitis überging.

Am häufigsten ist die Dermatitis nach Sulfoxylatsalvarsan, das am längsten im Kreislauf verbleibt, nach ihm beim Altsalvarsan. Bei Hg-freier Silbersalvarsanbehandlung sind hier keine Dermatitisfälle, nur ein universelles Erythem nach 10 Injektionen beobachtet worden. Bei kombinierter Silbersalvarsanbehandlung ist von anderer Seite vereinzelt eine Dermatitis berichtet worden (Hoffmann, Riecke). Am seltensten ist die Dermatitis nach Neosalvarsan. Doch auch bei ihm werden gelegentlich urticarielle Dermatosen bei angelegter Empfindlichkeit im Anfang der Behandlung beobachtet. Der geringeren Reizwirkung des Neosalvarsans steht aber einmal seine geringere Leistungsfähigkeit und zum anderen seine stärkere Oxydationsfähigkeit gegenüber. Wie bereits oben bemerkt, ist die Stabilität des Neosalvarsans sehr schwankend. Nur das gelblich weiße Pulver, das sich sehr schnell an der Oberfläche des Wassers löst, ist, wie nochmals hervorzuheben ist, ganz einwandfrei.

d) Die Nephritis.

Isolierte Nephritiden nach Salvarsan sind hier nicht beobachtet worden. Die Nierenschädigungen durch Salvarsan liegen, wie Wechselmann und Loewy gezeigt haben, in derselben Richtung wie beim Arsen, d. h. auf vasculärem Gebiet. Es ist hier auf die fundamentalen Untersuchungen von Schlayer und Hedinger zu verweisen. Die chemische und mikroskopische Untersuchung des Harns vermag daher außer dem gelegentlichen Befund von wenigen Cylindern keine sicheren Hinweise auf den Grad der inzipienten Schädigungen zu geben. Eine gewisse Ausscheidung von Cylindern findet nach Marschalkò, Vesprémi, Stühmer u. a. regelmäßig während der Salvarsanbehandlung statt, ohne daß dieser Befund als Gegenanzeige zur Fortsetzung der Behandlung mit der üblichen Dosierung zu bewerten ist. Von Bedeutung würde nur die sichere Feststellung einer erheblichen Wasserretention sein; eine fortlaufende Untersuchung dieser Art läßt sich aber bei der meist ambulanten Behandlung der allgemeinen Praxis nicht durchführen.

Schwere vasculäre Schädigungen äußern sich natürlich in sinnfälliger Wasserretention oder sogar in Anurie; dann ist aber die Komplikation (Encephalitis und Dermatitis) bereits eingetreten, bzw. im Anzuge. Trotz der geringen Hinweise der Harnuntersuchung darf diese nicht vernachlässigt werden, weil die meist übliche Kombinationsbehandlung garnicht selten Hg-Störungen der Nieren verursacht, auf deren Grundlage sich die Salvarsanschädigung der Nieren viel leichter und intensiver entwickeln und auswirken kann. Schließlich bleibt noch zu erwähnen, daß Fälle mit vorgeschädigten Nieren (in der Anamnese Scharlach, andere schwere Infektionskrankheiten oder chronischer Alkoholismus) sogar auf

kleine Salvarsaninjektionen mit Albuminurie reagieren können. Derartige Fälle pflegen selten mehr als Dosis II bis höchstens III als Einzeldosis längere Zeit zu vertragen. Auf der anderen Seite wird Salvarsan bei syphilitischer Nephritis auffallend gut vertragen; die oft enorm hohen Eiweißwerte (hiesiger Höchstbefund 16 Prom.) gehen unter Salvarsan bis auf geringe Werte sehr gut zurück. Oft wurde sogar bis zu Dosis IV mehrmals hintereinander gut vertragen. Eine völlige Beseitigung der chronischen Veränderungen ist oft nicht mehr möglich. In einem der hiesigen Fälle konnte keine Besserung über 4 Prom. hinaus mehr erzielt werden.

Im Hinblick auf die Vermeidung der schweren Salvarsanstörungen wäre hier nochmals hervorzuheben, daß wegen der vorhandenen Schwierigkeiten in der Erkennung vasculärer Nierenschädigungen, die infolge kumulativer Reize plötzlich in ausgedehntem Maße anschwellen und dann schwere Zufälle auslösen können, eine möglichst genaue Beobachtung des Kranken unter der Salvarsankur von größter Wichtigkeit ist. Jede Störung des Allgemeinbefindens (Unwohlsein, Erkältung, Appetitstörung usw.) und jede Folgeerscheinung der bereits vorausgegangenen Salvarsanbehandlung (Fieber, Erbrechen, Kopfschmerzen, Magendarmstörungen, Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens) muß zur Kenntnis des behandelnden Arztes gelangen. Auch auf geringfügige subjektive Beschwerden des Patienten muß genau und gewissenhaft gefahndet werden. Je feiner das Gefühl, und der Spürsinn des behandelnden Arztes und je ausgiebiger seine Erfahrungen in der Beurteilung dieser Dinge ausgebildet sind, um so sicherer und wirksamer wird er im Einzelfalle imstande sein, die Kur zu leiten und gefahrlos das notwendige Behandlungsmaß zu verabfolgen.

e) Der Salvarsan-Ikterus.

Zu den schweren Störungen nach Salvarsan gehört auch der Salvarsanikterus, der in allen Fällen auf einer mehr oder minder hochgradigen Leberatrophie beruht. Während uns das Leiden bis vor Kriegsbeginn so gut wie unbekannt war, häufte es sich mit der längereren Dauer des Krieges und der dadurch bedingten Unterernährung immer mehr, so daß hier einschließlich der ambulanten Fälle mehrere hundert zur Beobachtung gelangt sind. Ein Teil von ihnen ist bereits von Zimmern berichtet worden. Die anfänglich recht gefährliche Komplikation hat nach Erkennung der ursächlichen Zusammenhänge und des pathologisch-anatomischen Krankheitsvorganges sehr viel von ihrem Schrecken eingebüßt und bei uns eine Behandlungsmethode gefunden, die selbst bei sehr schweren Fällen nicht im Stich gelassen und sich ferner auch in prophylaktischer Hinsicht als sehr wertvoll erwiesen hat.

Beim Salvarsan-Ikterus ist zu unterscheiden zwischen einem Früh-Ikterus, der sich unter der ersten Kur, meist schon nach 2 bis 3 Injektionen, einstellt, und einem Spät-Ikterus, der erst 1 bis 4 Monate nach der Kur auftritt. Nur äußerst selten kommt er auch erst später (bis zu 5 Monaten) zum Ausbruch. Selbst wenn der Ikterus sich erst unter der neuen Kur bemerkbar macht, so rechnet er doch innerhalb der angegebenen Zeit als Spät-Ikterus. Eine Verwechselung mit syphilitischem Ikterus könnte nur

für den Spät-Ikterus in Frage kommen, weil je nach der Güte der angewendeten Behandlung schon von 2 Monaten an mit syphilitischen Rückfalläußerungen zu rechnen ist. Trotzdem dürfte aber die richtige Diagnose für den Syphilologen nicht schwer fallen. Im allgemeinen wird die Neigung der Syphilis zur Monorezidivbildung in der Leber sehr leicht überschätzt. Nach unseren Erfahrungen in der Vorkriegszeit und im Anfange des Krieges an mehreren tausend mit Salvarsan behandelten Fällen ist der syphilitische Ikterus 4 bis 5 Monate nach einer guten Kombinationskur ungemein selten. Wenn es nach dieser zum Rückfall kommt, so äußert er sich in allen möglichen Lokalisationen eher als gerade in der Leber. Selbst nach sehr schlechten Salvarsankuren erreicht der syphilitische Ikterus in der Rückfallstatistik der ersten 5 Monate, auf die es hier ankommt, längst nicht eine Frequenz von 5 Proz. Noch vorhandene negative S.R. spricht, wenn auch nicht absolut, so doch in erheblichem Maße gegen die syphilitische Natur des Ikterus. Zum mindesten müßte unter neuer Salvarsanbehandlung eine positive Schwankung der S.R. und ein prompter Rückgang der Gelbsucht innerhalb 14 Tagen zu erwarten sein. Positive S.R. beweist ebenfalls keineswegs die syphilitische Natur des Ikterus, weil sich neben einer erneuten Allgemeindurchseuchung völlig selbständig eine Leberatrophie nach Salvarsan geltend machen kann. Nach 2 oder mehr planmäßigen Salvarsankuren ist ein syphilitischer Ikterus nicht mehr in Betracht zu ziehen. Er kann jedoch in den frischen Stadien als Krankheitsrückfall ev. in Betracht kommen, 1. nach einer sehr ungenügenden 1. Kur, 2. bei gleichzeitig vorhandenen sonstigen Sekundärerscheinungen, 3. wenn die sonstigen Umstände (gute Verpflegung, sehr guter Allgemeinzustand, regelmäßige Lebensweise und eine in ihrer Dosierung diesen Verhältnissen angepaßte Kur) gegen Salvarsanschädigung sprechen, und 4. wenn vorsichtige Salvarsanzufuhr eine prompte Besserung herbeiführt. Die Häufigkeit des Salvarsan-Ikterus während der Kriegszeit stellte, wie oben erwähnt, bei unserem Krankenmaterial etwas ganz Neues dar. Aus der Friedenszeit lagen nur zwei Beobachtungen von sehr leichtem Früh-Ikterus vor, während uns der Spät-Ikterus garnicht bekannt war. Hinsichtlich der Pathogenese des Spät-Ikterus nach Salvarsan ist zunächst die Feststellung von Bedeutung, daß unter den Kriegsernährungsverhältnissen auch der sogenannte katarrhalische Ikterus eine erhebliche Zunahme, und zwar um das drei- bis vierfache, erfahren hat. Infolge der Unterernährung hat also die Widerstandsfähigkeit der Leberzellen erheblich abgenommen, so daß sie sehr viel leichter den vom Darm aus wirkenden Schädlichkeiten unterliegen. Nach den zahlreichen bei Nichtluetikern und ohne Salvarsan beobachteten Ikterusfällen leichter und schwerer Art, die klinisch und therapeutisch das gleiche Verhalten wie die Salvarsan-Ikterusfälle darboten, erscheint mir die Bezeichnung als katarrhalische Form beim gewöhnlichen Ikterus überhaupt sehr wenig berechtigt, weil es sich in den meisten Fällen um eine parenchymatöse Hepatitis durch intestinale Intoxikation handelt. In dieser Ansicht bin ich auch noch durch die Krankengeschichten und Sektionsergebnisse (histologischen Befund) von 2 Fällen bestärkt worden, die im dritten Lebensjahrzehnt ohne Salvarsan an akuter gelber Leber-

atrophie zugrunde gegangen und zunächst irrtümlich in die Salvarsanstatistik hineingeraten waren. Es wurde hier ferner die Beobachtung gemacht, daß die Ikterus-Morbidität nach Salvarsan erheblich abnahm, sobald eine bessere Pflege der Luespatienten nach der Kur auf dem Lande oder in Erholungsheimen ermöglicht werden konnte. Die Bereitstellung einer besseren Verpflegung für die in Behandlung befindlichen Syphilitiker stieß indessen während des Krieges auf unüberwindliche Schwierigkeiten, worüber Zimmern bereits nähere Ausführungen gegeben hat. Wenn man sich der Ingolstädter Fälle erinnert, so kann man wohl annehmen, daß auch die Geschlechtskranken-Abteilungen der Armee mit den gleichen Ernährungsschwierigkeiten zu kämpfen hatten, wie die in der Marine (geringeres Verpflegungsgeld, Platzmangel, ambulante Behandlung bei gleichzeitigem Frontdienst).

Dadurch daß hier seit dem Jahre 1916 über 400 Ikterusfälle zugingen, von denen ein großer Teil ambulant behandelt werden konnte, ließen sich die ätiologischen Zusammenhänge des Leidens sehr eingehend verfolgen. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle waren eine qualitativ unzureichende oder schlechte Ernährung, Nährschäden durch schlechtes Brot, Steckrüben, Kohl und körperliche Anstrengungen als Grundlage, bzw. Begleitumstände der Lebererkrankung zu ermitteln. Nur für einen gut genährten und kräftigen Organismus macht die Chemotherapie nichts aus; der natürliche Turgor der Leberzellen, ihr natürlicher Reichtum an Eiweiß- und Fettsubstanzen verleiht ihnen eine außerordentliche Resistenz gegenüber chemischen und toxischen Einflüssen. Die Sachlage ist aber gänzlich verändert, wenn die Leberzellen über keinerlei Reserven verfügen und durch Unterernährung, Nährschäden und körperliche Anstrengungen sehr bald labil geworden sind. Unter diesen Umständen vermag sowohl die Chemotherapie, wie auch im Verein mit ihr die Fortdauer der angeführten Leberschädigungen zu einer mehr oder weniger schweren parenchymatösen Erkrankung der Leber zu führen.

Je nach dem Grade der Vorschädigung der Leber und je nach dem Grade der Reizwirkung des Salvarsans (einschleichende Dosierung oder brüske Aufnahme der Behandlung) kann der Ikterus, wie bereits erwähnt, frühzeitig oder spät einsetzen. Im ersten Falle, beim frühzeitigen Eintritt der Gelbsucht liegen die Verhältnisse beim Salvarsan analog den Vorgängen des Chloroform-Ikterus nach Appendicitisoperationen. Beim letzteren ist bekanntlich — es handelt sich hier immer um chronische Fälle — eine längere Schädigung der Leber durch die Resorption chronisch-entzündlicher Produkte vom Blinddarm aus vorausgegangen; die Chloroformnarkose gibt dann den Anstoß zum Zerfall der labilen Leberzellen, während eine Äthernarkose von ihnen noch gut vertragen wird. Beim Spät-Ikterus liegen die Verhältnisse umgekehrt. Die Vorschädigung der Leber kommt hier vorwiegend der stattgehabten Salvarsanbehandlung zu, während die sonstigen, schädigenden Einflüsse (Unterernährung, Nährschäden, körperliche Arbeit) sich erst nach längerer Dauer in ihrer Wirkung soweit steigern, daß die Leberzelle zerfällt. Auch die Wiederaufnahme der spezifischen Behandlung nach einer 3 bis 4 monatlichen Pause kann trotz vorsichtigster

Dosierung den letzten Anstoß zum Zerfall des Leberparenchyms geben. Mit der Erkenntnis des Entstehungsvorganges des Salvarsan-Ikterus ist natürlich auch der Weg zu seiner Bekämpfung und Behandlung vorgezeichnet. Er führt, wie noch zu erörtern ist, selbst in schwersten Fällen mit völliger Atrophie zum Erfolg, d. h. zur Genesung. In welchem Umfange die Hg-Kombination an der Entwicklung der Leberatrophie beteiligt ist, braucht nach den obigen Ausführungen über die Bedeutung eines qualitativ guten Ernährungszustandes kaum näher berührt zu werden: Die Hg-Behandlung beeinträchtigt immer den Eiweiß-Stoffwechsel und führt zu mehr oder weniger ausgesprochenen Gewichtsverlusten; sie bildet aber immer nur eine Hilfsursache, während die chemische Schädigung lediglich vom Salvarsan ausgeht, das in der Leber zur Ablagerung gelangt und hier in seinen Resten immer mehr in arsenige Säure übergeführt wird. Die Salvarsankur selbst wird von den Patienten, die späterhin an Ikterus erkranken, ohne Beschwerden ertragen. Sie berichten regelmäßig über Heißhunger, der durch die ihnen zugewiesene Nahrung nicht befriedigt werden kann. Das beschwerdefreie Intervall nach der Kur ist von verschieden langer Dauer, einmal infolge ungleicher Intensität der Komplementärursachen und zum andern infolge Anwendung verschiedener Salvarsanpräparate. Nach den hiesigen Beobachtungen, die in der Zimmerschen-Statistik niedergelegt sind, ist der Ikterus am häufigsten nach Natriumsalvarsan, dann nach Altsalvarsan, Neosalvarsan und am wenigsten nach Silbersalvarsan, das bekanntlich die geringste Arsenmenge enthält. Die Erkrankungskurve erreicht fast bei allen Präparaten gegen Ende des dritten Monats ihren Höhepunkt, nur beim Natriumsalvarsan findet sich dieser erst Ende des 4. Monats. Die Mehrzahl der Erkrankungen kommt beim Alt- und Neosalvarsan im zweiten und dritten Monat, beim Natriumsalvarsan jedoch im dritten und vierten Monat nach der Kur zur Beobachtung.

In leichten Fällen werden gar keine oder nur geringe Prodromalerscheinungen wie Mattigkeit und Appetitlosigkeit bemerkt. Bei den ausgesprocheneren und schwereren Fällen, die etwa die Hälfte des Materials ausmachen, sind 1 bis 3 Wochen vorher allgemeines Schwächegefühl, Druck in der Lebergegend, manchmal auch mehr oder weniger heftige Leibschmerzen, Appetit- und Verdauungsbeschwerden vorhanden. Im Beginn der Erkrankung klagen die Kranken oft über Kopfschmerzen, Mattigkeit und schlechten Geschmack im Munde. Meist ist Verstopfung, seltener Durchfälle vorhanden. Die Entwicklung des Krankheitsbildes erfolgt verschieden schnell. Bei stürmischem Ausbruch sind Haut- und Schleimhäute, insbesondere die Conjunctiven in wenigen Tagen stark ikterisch verfärbt, der Harn bierbraun. In den leichteren Fällen, namentlich wenn frühzeitig Bekämpfungsmaßregeln einsetzen, werden die schweren Phasen des Krankheitsprozesses nicht erreicht, bzw. machen sich nicht mehr in bedrohlicher Form geltend. Diese äußern sich in heftiger Zunahme der Leibschmerzen und der Übelkeit und in häufigem Erbrechen, das viele Tage anhalten kann, in Kopfschmerzen und in großer Mattigkeit, die allmählich in Koma (cholaemicum) übergehen kann. Sobald sich unter energischer Behandlung etwas Appetit wieder einstellt, ist die Lebensgefahr überwunden.

Gelangen die Kranken im Anfangsstadium der Erkrankung zur Aufnahme, so ist eine deutliche Leberschwellung nachweisbar. Je länger das Leiden besteht, um so mehr ist Abnahme der Leberdämpfung, d. h. Leberschrumpfung, vorhanden. Nur sehr vereinzelt trifft man Fälle, bei denen die Schwellung persistiert. Das sind diejenigen Fälle, wo Ascites vorkommt und auch späterhin eine mehr oder minder ausgesprochene Empfindlichkeit der Leber gegen Salvarsan zurückbleibt. In diesen Fällen sind oft auch granulierte und hyaline Cylinder im Harn und ev. etwas Albumen nachweisbar. Der Stuhl wird auch in den leichteren Fällen für mehr oder weniger lange Zeit acholisch. Wiederkehr des Appetits und der Gelbfärbung des Stuhles fallen oft zusammen. Neben der klinischen Untersuchung ist die tägliche Kontrolle des Harns auf Gallenfarbstoffe mittels der Gmelinschen Probe notwendig. Die Prüfung der Leberfunktion mittels Galaktose hat für Therapie und Prognose keine praktische Bedeutung erlangt. Daß es in allen schweren Fällen zum völligen Parenchymschwund kommt mit späterer Regeneration von den Gallengangscapillaren, erscheint nach dem gleichen Krankheitsbild bei den Fällen mit günstigem und ungünstigem Verlauf zweifellos. Ein tödlicher Ausgang tritt selbst in den allerschwersten Fällen nur dann ein, wenn nicht für eine genügende Ausscheidung der Leberzerfallsprodukte aus dem Kreislauf gesorgt wird, so daß Nierenverstopfung und Cholämie eintreten.

Der wesentlichste Punkt der Ikterusbehandlung ist dementsprechend die Durchspülung des Organismus mit großen Flüssigkeitsmengen. Das Mindestmaß beträgt 4 bis 5 Liter über das übliche tägliche Flüssigkeitsmaß hinaus; bei schweren Fällen sind wir noch erheblich hierüber hinausgegangen und haben dadurch in zuverlässiger Weise einem ungünstigen Ausgange vorbeugen können. Vorzugsweise wurden Milch- und Schleimsuppen gegeben, ferner Kaffee, Tee und Mineralwässer, daneben gesalzenes Schabefleisch, rohe Eier, Salzhering und Salzgurken. Trotz häufigen Erbrechens wurde die Flüssigkeitszufuhr (hauptsächlich warme Schleimsuppen) regelmäßig wiederholt. Körperwarme Kochsalzklysmen wurden wenigstens dreimal täglich gegeben. Die meisten Fälle erhielten auch jeden zweiten Tag $^3/_4$ bis 1 Liter physiologische Kochsalzlösung intravenös. Außerdem wurde täglich morgens nüchtern Karlsbader Salz (4 bis 8 g auf $^1/_4$ l warmes Wasser) und zweimal täglich ein Teelöffel voll Magnesia usta eingenommen. Zur Bekämpfung der Leibschmerzen und der Brechneigung leisteten die heißen Bauchkompressen sehr gute Dienste. Bei den Fällen mit Ascites hat sich Kalomel per os oder intramuskulär sehr bewährt.

Trotzdem sich die Ernährungsverhältnisse in Deutschland etwas gebessert haben, so sind sie, was Eiweiß- und Fettersatz anbelangt, doch längst nicht so gut wie früher und gestatten noch immer nicht die früher übliche Intensität der Kombinationsbehandlung. Es bleibt daher stets eine wichtige Aufgabe des Salvarsantherapeuten, der Entstehung des Ikterus vorzubeugen. Hierzu dient einmal die Verordnung einer 4 bis 6 wöchigen Karlsbader Kur neben reichlicher Flüssigkeitszufuhr (Hafersuppe, Fachinger) nach jeder größeren Salvarsankur und zum anderen wiederholte Kontrollen des Harns auf Urobilinogen, besonders bei beeinträchtigtem Wohlbefinden mittels des Ehrlichschen Reagenz.

Hiermit ist die Reihe der Salvarsanstörungen erschöpft, so daß wir zur Betrachtung der Salvarsanbehandlung selbst und des notwendigen Behandlungsmaßes in den einzelnen Luesstadien übergehen können.

Ein näheres Eingehen auf die Technik der Salvarsanbehandlung dürfte sich wohl erübrigen, weil sie als bekannt vorauszusetzen ist. Nur auf die Wichtigkeit eines einwandfreien Lösungsmittels (Beachtung von Wasserfehlern) ist erneut hinzuweisen. Wo kein einwandfreies Wasser zu beschaffen ist, ist der Bezug durch die chemische Industrie Dr. Fresenius, Frankfurt a. M., dringend zu empfehlen.

6. Ueber Latenz, zweifelhafte Lues und Luesheilung.

a) Allgemeines.

Das Interesse des inneren Klinikers dürfte sich in zwei Richtungen erstrecken. Einmal dürfte es ihm darauf ankommen, in welcher Weise der Effekt früherer Salvarsanbehandlungen zu bewerten ist, sowohl in Fällen mit offensichtlich syphilitischen Veränderungen an den inneren Organen, wie auch in Fällen mit Beschwerden und Symptomen unsicherer Herkunft oder mit klinischer Latenz. In zweiter Hinsicht wäre zu erörtern, welche Art von Salvarsanbehandlung sich bei den syphilitischen Erkrankungen der inneren Organe als am erfolgreichsten erweist.

Der Begriff des Luesheilung hat durch die hiesigen Dauerbeobachtungen eine völlig konkrete Form angenommen, bei der es nur sehr geringe Lücken gibt. Es sind zwei verschiedene Wege vorhanden, auf denen man sich über die Heilungsfrage bei dem einzelnen Individuum unterrichten kann. Der eine Weg ist der, daß man sich bei dem in Frage stehenden Fall davon unterrichtet, ob im frischen Stadium ein diesem entsprechend ausreichendes Behandlungsmaß stattgefunden hat, und ob die weitere Nachbeobachtung (klinisch, serologisch und im Liquor) für eine gewisse Beobachtungszeit, die im Höchstfalle auf drei Jahre zu bemessen ist, einen einwandfreien Verlauf ergeben hat. Eine längere Beobachtungszeit wird nur von solchen Autoren gefordert, die bisher über die biologischen Grundlagen des Syphilisverlaufes und die heutige Methodik zur Feststellung etwaiger Syphilisreste im Organismus nicht unterrichtet sind. Die Erkennung des ausreichenden Behandlungsmaßes ergibt sich einmal aus Dauerbeobachtungen über ein Dezennium hinaus und zum anderen aus der Beobachtung von ca 90 Reinfektionen, von denen s. Z. 73 Fälle veröffentlicht worden sind.

b) Das Behandlungsmaß der frischen Luesstadien.

Der Behandlungserfolg der Salvarsanbehandlung hängt naturgemäß in der Hauptsache von der Dosierung und Gruppierung der einzelnen Salvarsaninjektionen ab. So kann z. B., wie ich es in der Praxis der Salvarsanbehandlung an Beispielen ausgeführt habe, eine frische Sekundärsyphilis durch eine sehr brüske Salvarsankur (6 bis 7 g Neosalvarsan in 3 Wochen, jeden 2. bis 3. Tag bis zu 1,8 Neosalvarsan) binnen wenigen Wochen geheilt werden, während manchmal 3 bis 4 Kuren mit kleiner

Dosierung nicht zum Ziele führen. Es kommt ferner für den Behandlungserfolg bei den frischen Luesfällen sehr darauf an, in welchem Abstande die Nachkur, bzw. die Nachkuren der Vorbehandlung folgen. Hatte z. B. bei frischer Sekundärsyphilis bei einer Höchstdosierung von 0,4 bis 0,5 Altsalvarsan beim männlichen Patienten die Gesamtbehandlung mehr abortiven Charakter (2 große Kuren in fünfwöchigem Abstande) oder erfolgte sie intermittierend unter Übernahme der bei der alleinigen Hg-Behandlung üblichen Intervalle? Schließlich spielt noch die Intensität der angewandten Hg-Kombinationen besonders bei den mit kleinen Salvarsandosen behandelten Fällen eine gewisse Rolle. Für die Beurteilung vorausgegangener Kuren müssen wir daher ein gewisses Standardmaß für die Einzelkur zugrunde legen und zugleich auch diejenige Methodik der Behandlung, die bei der Salvarsanbehandlung wohl am verbreitetsten ist, nämlich die intermittierende mit Behandlungspausen von durchschnittlich 2 bis 3 Monaten.

Als Standardmaß für die Einzelkur wollen wir für die nachstehenden Beobachtungen folgende Schemata zugrunde legen:

1. Plan:	fem.	masc.	
1. Tag	0,1	– 0,2	Salv.
3–4 Tage später	0,2	– 0,3	„
4 „ „	0,3	– 0,35	„
4 „ „	0,3	– 0,4	„
5 „ „	0,3	–0,4–0,5	„
5–7 „ „	0,3	–0,4–0,5	„
7 „ „	0,3	–0,4–0,5	„
7 „ „	0,3	–0,4–0,5	„

2. Plan:	fem.	masc.	
1. Tag	0,1	–0,1	Salv.
3–4 Tage später	0,2	–0,2	„
4 „ „	0,2	–0,3	„
4 „ „	0,25	–0,3	„
4–5 „ „	0,3	–0,3	„
5 „ „	0,3	–0,3	„
5 „ „	0,3	–0,3	„
5 „ „	0,3	–0,3	„
5 „ „	0,3	–0,3	„
5 „ „	0,3	–0,3	„
5 „ „		–0,3	„
5 „ „		–0,3	„

Daneben 6 bis 8wöchige Hg-Kur (Schmierkur, bzw. Injektionskur mit unlöslichen Hg-Ölen) neben jeder Salvarsankur.

Die hier angegebenen Salvarsandosen beziehen sich auf die in ihnen enthaltene wirksame Substanz [1]). Der erste Behandlungsplan ist der wichtigere, weil die höhere Einzeldosierung bei der Heilung der frischen Luesstadien die ausschlaggebende Rolle spielt. Auch während der Behandlungspausen soll abwechselnd alle 3, bzw. 2 Wochen eine kleine Salvarsaninjektion (0,3 Altsalv.) gegeben werden.

Die Hg-Kombination kann sich auf eine 6wöchentliche Schmierkur mit 3 bis 5 g Ungt. ciner. oder 10 bis 15 Hg. salicylic., Kalomel oder zur Hälfte Hg. salicylic und zur Hälfte Ol. ciner.-Injektionen belaufen.

Durch eingehende Nachfrage ist zunächst zu ermitteln, in welchem Stadium der Einzelfall zur Behandlung gelangt ist, wieviel Tage von der Ansteckung bis zur 1. Salvarsaninjektion verflossen sind, und welche serologischen Beobachtungen zur Feststellung gelangt sind. Bei Primärfällen sind besonders die beiden letztgenannten Feststellungen von Wichtigkeit; oft wird man sich allerdings mit der ungefähren Angabe des Infektions-

[1]) Der Behandlungsplan gilt nur für Alt- und Natriumsalvarsan. Mit Neosalvarsan läßt sich bei diesem Behandlungsmaß keine Sterilisation der seropositiven Primärfälle und der Sekundärfälle erreichen.

alters begnügen müssen. Darnach erfordern die einzelnen Stadien der frischen Lues nachstehendes Behandlungsmaß:

1. Seronegative Primärsyphilis (2 bis $3^1/_2$ Wochen post infectionem)	1 Kur
2. Seronegative Primärsyphilis mit positiver Schwankung der S.R. unter der Kur (Infektionsalter 4 bis 5 Wochen und mehr) je nach Dauer der positiven Schwankung .	$1^1/_2$ bis 2 Kuren
3. Seropositive Primärsyphilis je nach Dauer der positiven S.R.	2 bis $2^1/_2$ „
4. Frische Sekundärsyphilis je nach Infektionsalter (2 bis 6 Monate)	3 bis 4 „

Je mehr die Behandlung abortiven Charakter (hohe Dosen und kurzes Intervall zwischen 1. und 2. Kur) trägt, um so weniger Kuren werden insbesondere bei der frischen Sekundärsyphilis gebraucht. Bei der abortiven Behandlungsweise ist auch die Sterilisation der schwer zugänglichen Lokalisationen (Meningen und Aorta) am zuverlässigsten erreichbar, während unter der intermittierenden Behandlung das meningeale Virus gar nicht selten ungenügend oder gar nicht getroffen wird. Es ergibt sich dieses, wie noch näher zu betrachten ist, z. T. aus klinischen Beobachtungen in der Salvarsanpause, z. T. aus späteren Liquorkontrollen oder späteren klinischen Ausfällen am C.N.S.

Je weniger die Behandlung obigen Anforderungen entsprach, um so mehr kann man mit Fortbestand des Leidens rechnen. Dabei ist das Vorhandensein negativer S.R. völlig belanglos. Die Dauerbeobachtungen lassen jedenfalls keinen Zweifel darüber, daß das Leiden späterhin mit wenigen Ausnahmen in irgendeiner Form wieder rückfällig wird. Die Ausnahmen betreffen solche Fälle, in denen die Abwehrvorgänge des Organismus mit der restlichen Infektion selbst fertig werden. Hier kommen indessen, wie ich an anderer Stelle gezeigt habe*), nur solche Fälle in Betracht, in denen die meningeale und Aorteninfektion keine biologische Sonderstellung erhalten hat.

c) Richtlinien für die Nachuntersuchung.

Der zweite Weg zur Feststellung einer unausgeheilten Lues ist in der Durchuntersuchung des einzelnen Falles gegeben. Die klinische Erfahrung lehrt, zu welchem Zeitpunkte man in den einzelnen Stadien des Leidens Anhalte für den Fortbestand der Infektion erhält, und welcher Art diese Anhalte sind. Man muß wissen, daß sich die negative Phase der S.R. nach der ersten Kombinationskur im frischen Sekundärstadium über 3 bis 4 Monate erstrecken kann, während schon 5 Wochen nach der Kur lebensbedrohliche syphilitische Krämpfe auftreten können, daß die S.R. nach 2 bis 3 Kuren über $1^1/_2$ bis $2^1/_2$ Jahre negativ sein kann, ohne daß es sich um Ausheilung der Syphilis handelt. Auf der andern Seite ist es bekannt, daß die Mehrzahl der klinischen Ausfälle am C.N.S. und am Gefäßsystem erst nach langjähriger Latenz des Prozesses im sogenannten Spätstadium

*) Die Syphilis des C.N.S. im Verlage von J. Springer, Berlin, Linkstr. 23.

zustande kommt. Die überwiegende Anzahl der Fälle mit Lues cerebrospinalis kommt um das 8. Infektionsjahr, der Paralysefälle um das 10. bis 12. Infektionsjahr, der Tabesfälle um das 15. Infektionsjahr und der Aortenfälle um das 20. Infektionsjahr in Zugang. Diese Daten haben sich unter dem Einflusse der Salvarsanbehandlung nicht unerheblich verkürzt und zwar umsomehr, je besser und ausgiebiger die Fälle behandelt worden sind (Provokation). Die Zahl der Fälle mit Syphilis cerebrospinalis im 3. bis 6. Infektionsjahr und auch schon vor dieser Zeit hat deutlich zugenommen. Tabes und Paralyse kommen gelegentlich schon vor dem 6. Infektionsjahr zur Beobachtung. Im ganzen hat sich die Gesamtzahl der Fälle mit Syphilis des C.N.S. infolge der in der allgemeinen Praxis meist recht ungenügenden Salvarsanbehandlung erheblich vermehrt.

Ausgedehnte syphilitische Plaques in der Aorta wurden hier bereits 1 Jahr nach der ersten Salvarsankur (es hatte ein frisches Sekundärstadium vorgelegen) beobachtet, jedoch noch ohne irgendwelche Formveränderungen. Letztere sind auch heute nur zum Teil frühzeitiger als vor der Salvarsanära zu erwarten. Ausnahmen bilden nur vereinzelte sehr gut vorbehandelte Fälle, die innerhalb der ersten $1^1/_2$ Jahre nach der dritten oder vierten Salvarsankur mit schwerer Wurzelaortitis und Coronarsklerose in Zugang kommen. Die S.R. ist bei ihnen, wie bereits oben erwähnt, wegen des geringen Umfanges des syphilitischen Prozesses meist dauernd negativ. Die Prognose dieser Fälle unter guter Behandlung ist recht gut; die hier beobachteten Fälle sind durch eine sehr intensive Salvarsanbehandlung sämtlich zum dauernden Stillstand gekommen.

Im großen und ganzen dürfte es dem nachbeobachtenden Arzt sehr wohl bekannt sein, worauf er im Einzelfalle in der Hauptsache sein Augenmerk zu richten hat, und welche diagnostischen Handhaben ihm zur Klärung des Falles zur Verfügung stehen. Nähere Anhaltspunkte über die einzelnen diagnostischen Wege ergeben sich aus einer kurzen Betrachtung der biologischen Grundlagen der Luesverlaufes. Die Syphilisinfektion ist, wie ich sie in meinem Buche über Syphilis des C.N.S. näher ausgeführt habe, stets als ein biologisches Ganzes zu betrachten, weil sich die Entwicklung des Virus in den einzelnen Lokalisationen immer in deutlicher Abhängigkeit vom Zustande der Allgemeindurchseuchung befindet. Die Haupteigenschaft der syphilitischen Infektion besteht in ihrem Bestreben nach Allgemeindurchseuchung. Sie wird eingeschränkt in kurzer Zeit durch die spezifische Therapie und zwar entsprechend ihrer Intensität, oder in langjährigem Verlaufe durch die Abwehrvorgänge des Organismus. Solange noch keine kräftigeren Abwehrvorgänge vorhanden sind, stehen neuen Allgemeinschüben des Leidens keine Hemmungen entgegen; natürlicherweise gehen die Rezidivbildungen der Erreger nach stattgehabter Einschränkung der Gesamtsyphilose immer von denjenigen Erregern aus, die sich den einschränkenden Faktoren am meisten entziehen konnten. Die am schwersten zugänglichen Lokalisationen bilden die Meningen und die Gefäße, erstere wegen ihrer nur einseitigen Ernährung und anatomischen Lage (ständige Berührung mit dem Liquor), letztere wegen ihrer großen Oberfläche und dünnen Wandung, wodurch

die Eigenzirkulation derjenigen anderer Organe nachsteht. Es ist hier vielleicht auch der Platz, auf den Entstehungsmechanismus der Neurorezidive kurz einzugehen (Ausführliches s. obiges Buch). Die Verschiebungen an der Infektionsmasse sind unter Salvarsanbehandlung in den frischen Stadien unvergleichlich gewaltiger als beim Hg. So kann z. B. im frischen Stadium schon durch eine mäßige Salvarsanbehandlung ein hochgradiger Rückgang der Allgemeindurchseuchung erzielt werden, während der Konzentrationsausgleich für Salvarsan zwischen dem Blut auf der einen Seite und der meningealen Oberfläche und dem Liquor auf der anderen Seite derart ungenügend bleibt, daß die hier vorhandenen Spirochäten an Virulenz nur wenig einbüßen (s. a. Ehrlich über Rezidivstämme). Die auf diese Weise persistierende meningeale und Liquorinfektion wird durch die hochgradige Einschränkung der Allgemeindurchseuchung, wie bereits oben ausgeführt, zur Monorezidivbildung provoziert, die erst dann in der Intensität ihrer Entwicklung nachläßt, wenn die Allgemeindurchseuchung in genügendem Maße wiedergekehrt ist. Diese Provokation fällt natürlich in den einzelnen Fällen verschieden hochgradig aus, und zwar entsprechend der verschiedenen Anlage der meningealen Infektion, der verschiedenen Ausgiebigkeit des Rückganges der Allgemeindurchseuchung und endlich dem verschiedenen Grade des zustande gekommenen Virulenzabstandes der meningealen Infektion von der restlichen Körperinfektion. Bei besonders heftiger Provokation kommt es schon wenige Wochen nach Beendigung der Kur zu einem heftigen Umsichgreifen der meningealen Entzündung, so daß sie sich auch auf die an der Hirnbasis austretenden Hirnnerven und auch auf die Konvexität der Rinde fortpflanzt und hier Ausfälle und Reizerscheinungen hervorruft.

In weniger stürmisch verlaufenden Fällen, bei denen die Rückfallbildung vorwiegend von den meningealen Spirochäten ausgeht, äußern sich die meningealen Reizerscheinungen nur in mehr oder weniger heftigen Kopfschmerzen, die eventuell aber von selbst wieder verschwinden können, wenn sich die Allgemeindurchseuchung rechtzeitig wieder einstellt. Auf diese Weise äußert sich die Abhängigkeit der in besonderen Monoherden vorhandenen Spirochäten von dem Zustande der Allgemeindurchseuchung.

In dritter Hinsicht ist es aber auch nicht notwendig, daß sich das erst durch die Salvarsanprovokation zustande gekommene biologische Übergewicht der meningealen Infektion über die sonst in den frischen Stadien quantitativ stets im Vordergrunde stehende cutane Infektion klinisch in irgendeiner Weise bemerkbar macht. Nach den früher von uns gegebenen Statistiken sind es vielmehr 90 Proz. aller Fälle mit pathologischen Liquorveränderungen in den Frühstadien der Lues nach vorausgegangener Salvarsanbehandlung, wo die eingetretene meningeale Entzündung latent bleibt und sich nur schleichend weiter entwickelt. Die durch die Salvarsanbehandlung bewirkte Einschränkung der Allgemeindurchseuchung war noch nicht hochgradig genug und auch zu kurzdauernd, ferner der zustande gekommene Virulenzüberschuß der meningealen Spirochäten nicht völlig ausreichend, um eine stürmische Expansionstendenz und damit ein Übergreifen des meningealen Spirochätenherdes auf das

C.N.S. zu bewirken. Von größter Bedeutung bleibt jedoch der Umstand, daß ein in der genannten Weise entstandenes biologisches Übergewicht der meningealen Infektion sich durch die übliche Allgemeinbehandlung nur äußerst schwer wieder beseitigen läßt.

Erhalten diese latenten meningealen Entzündungen durch verschiedentliche Allgemeinbehandlung noch erneute Provokationen, so wird der klinische Ausbruch des meningealen Prozesses meist nur noch mehr beschleunigt. Es ist dieses auch völlig verständlich, weil die Allgemeindurchseuchung, die das sicherste Gegengewicht gegen virulente lokale Prozesse bildet, immer mehr an Boden verliert. Hierzu tritt noch der weitere Umstand, daß mit zunehmendem Infektionsalter die Wiederkehr der Allgemeindurchseuchung durch gesteigerte Wirkung der Abwehrvorgänge immer mehr gehemmt wird.

Auch in den späteren Luesstadien, soweit sie noch wenig behandelt über eine ausgiebigere Allgemeindurchseuchung verfügen, kann die meningeale Infektion, die bis dahin noch völlig latent oder nur an sehr geringen Liquorveränderungen erkenntlich war, durch Salvarsanbehandlung provoziert werden. Entsprechend der langsameren Zugänglichkeit der Allgemeindurchseuchung in den mittleren Latenzstadien (zwischen 3. und 8. Infektionsjahr) gehören hierzu aber meist mehrere Kuren. Waren bereits ausgiebigere latente meningeale Prozesse gegen Ende des mittleren Latenzstadiums oder im Anfange der Spätlatenz vorhanden, so kann auch schon eine geringe Salvarsanbehandlung den klinischen Ausbruch des meningealen Prozesses binnen kurzer Zeit zur Folge haben.

Bleibt der Rückgang der Allgemeindurchseuchung nur den Abwehrvorgängen überlassen, so kann ein Dezennium und länger darüber hingehen, bis die Einschränkung der Allgemeindurchseuchung zur Provokation des meningealen Prozesses ausreicht. Fast immer wird aber nach unseren Erfahrungen im Spätstadium auch spontan die negative Phase der S.R. erreicht. Nach Aufflackern eines oder mehrerer Monoherde kann dann späterhin wieder positive S.R. auftreten, aber nur dann, wenn die an den restlichen Herden vorhandene Bindegewebsproliferation dazu ausreicht, genügende Reagine zu liefern. Viele meningeale Herde sind aber sowohl im vorklinischen Stadium, wie auch späterhin nach Eintritt des klinischen Ausfalls so klein, daß das Zustandekommen positiver S.R. völlig ausgeschlossen ist. Nur bei der Paralyse ist bei dem meist vorhandenen Umfange des meningealen Prozesses sowohl im vorbereitenden Stadium, wie nach Ausbruch des Leidens infolge Einbruchs des Liquors zunächst in die Pia und späterhin ins Parenchym mit einer so ausgiebigen Einschwemmung syphilitischer Zerfallsprodukte in die Lymphwege zu rechnen, daß die S.R. meist sehr stark positiv ausfällt. Neue Generalisationen sind natürlich ausgeschlossen; ausgeschwemmte Spirochäten vermögen bei dem erreichten Reaktionszustande des Organismus (erhöhte Abwehrvorgänge) nirgends mehr festen Fuß zu fassen. Isolierte chronische Aorten prozesse des Spätstadiums geben häufig, aber keineswegs immer positive S.R.; auch hier ist der Umfang der eingetretenen Veränderungen entscheidend. Hierzu möchte ich noch erwähnen, daß auch die beiden schwersten

Fälle von Wurzelaortitis und Coronarsklerose, die schon sehr frühzeitig, d. h. schon im dritten Infektionsjahr und nach einer sehr ausgiebigen Salvarsanbehandlung mit den genannten Störungen zugingen, ebenfalls dauernd negative S.R. aufwiesen; beide Fälle wurden durch die erneute sehr intensive Salvarsanbehandlung, die in dem einen Falle noch einen schweren Ikterus nach sich zog, dauernd geheilt. Auch im Spätstadium wurden röntgenologisch noch nicht nachweisbare Wurzelaortitiden und Coronarsklerosen mit dauerhaft negativer S.R. durch den Erfolg planmäßiger Salvarsanbehandlung oft als spezifisch erkannt; meist handelte es sich jedoch um Fälle, in denen früher eine Lues bestanden hatte.

Wenn wir nunmehr im Hinblick auf den Nachweis der Luesheilung bzw. auf die Feststellung der syphilitischen Grundlage eines Krankheitsprozesses zur Untersuchung am Patienten zurückkehren, so lassen sich auf Grund der obigen Ausführungen hinsichtlich des klinischen und serologischen Verhaltens in den einzelnen Stadien eine Reihe von Richtlinien aufstellen. Ich übergehe hierbei alle cutanen Prozesse und stelle hier nur solche Fälle zur Erörterung, bei denen infolge der vorausgegangenen Salvarsanbehandlung der Schwerpunkt des weiteren Syphilisverlaufes in der oben angegebenen Weise in die inneren Organe verlegt ist.

d) Die Nachuntersuchung in den einzelnen Luesstadien.

α) Frische Luesstadien:

Die Neurorezidive stellen sich frühestens in der 5. Woche nach der ersten Salvarsankur ein, also zu einer Zeit, wo eine hämorrhagische Encephalitis, d. h. eine akute Salvarsan-Intoxikation, deren Erscheinungen denen eines epileptiformen Neurorezidives sehr ähnlich sind, auszuschließen ist. Die S.R. wird erst im 3. Monat nach der vorausgegangenen Salvarsankur wieder positiv. Die syphilitische Natur der eingetretenen nervösen Störungen ergibt sich einmal aus den erheblichen Liquorveränderungen — die syphilitische Meningitis färbt natürlich auf den Liquor ab — und zweitens aus dem prompten Erfolg lokaler (d. h. endolumbaler) Salvarsanbehandlung. Es ist ferner klar, daß die dem eventuellen Ausfall vorausgehenden Reizerscheinungen (Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, motorische Unruhe) nicht nach dem Ausfall einer Blutprobe, die zu dieser Zeit in 95 Proz. der Fälle negativ ist, beurteilt werden können, sondern lediglich nach dem Ausfall der Liquorkontrolle, daß außerdem jegliches Zuwarten mit kausaler Therapie die Gefahr des Ausfalles vergrößert. Der Umfang des eingetretenen nervösen Ausfalls ist aus der neurologischen Untersuchung unschwer ersichtlich. Oft ist auch eine eingehende otologische und ophthalmoskopische Untersuchung notwendig. Die festgestellten Liquorveränderungen sind ferner häufig sehr viel ausgiebigerer Natur, als es nach dem eingetretenen Ausfall zu erwarten wäre. Auch nach einjähriger Salvarsanbehandlung ist trotz ursprünglich normalen Liquors die Neurorezidivgefahr noch nicht vorüber. Wir haben wiederholt erst bei der dritten, allerdings wegen der hochgradigen Unterernährung nur mittelmäßig dosierten Salvarsanbehandlung und zwar während der nach-

folgenden Hg-Kur Neurorezidive entstehen sehen. Die bereits erwähnte Früh-Wurzelaortitis mit Coronarsklerose, die fast ausnahmslos die besser behandelten Sekundärfälle betrifft, setzt selten im ersten Jahre, meist erst gegen Ende des dritten Infektionsjahres, 1 bis $1^1/_2$ Jahre nach der letzten Kur ein. Meist haben vier oder noch mehr gute Salvarsankuren stattgefunden, so daß die hochgradige Einschränkung der Allgemeindurchseuchung — die S.R. bleibt auch unter der neuen Behandlung wegen des geringen Umfanges des syphilitischen Prozesses meist negativ — ganz verständlich ist. Auch hier ist es die Beseitigung der Allgemeindurchseuchung, insbesondere des ursprünglich vorhandenen biologischen Übergewichtes der cutanen Infektion, die in so hochgradiger Weise die Rezidivbildung des restlichen Infektionsherdes provoziert.

Das Krankheitsbild dieser Salvarsan-Aortitis ist oft sehr stürmisch und bedrohlich. Die Kranken sind sehr hinfällig und können oft nur noch wenige Schritte gehen, bekommen dann heftige Herzstiche und Blausucht. Das Herz ist nur wenig verbreitert; es bestehen systolische und diastolische Geräusche über der Aorta. Der Puls ist sehr beschleunigt (über 100), klein, unregelmäßig und häufig aussetzend. Röntgenologisch findet sich keine Veränderung an der Aorta. Unter planmäßiger Salvarsanbehandlung erfolgt völlige Ausheilung, worüber jetzt schon fünfjährige Dauerbeobachtungen vorliegen.

Hat man ein Latenzstadium vor sich, so ist der Weg des Luesnachweises folgender: Eine eventuell vorhandene positive S.R. erweist zunächst den Fortbestand der luetischen Infektion. Hierbei ist jedoch ausdrücklich zu betonen, daß man sich niemals auf einen einmaligen positiven Ausfall der S.R. verlassen soll. Eine Wiederholung und zwar möglichst auch unter der soeben aufgenommenen neuen Kur ist unbedingt erforderlich. Vor Einleitung der neuen Behandlung soll der Liquor kontrolliert werden; bei zweifelhaftem Behandlungsmaß findet er sich bis $1^1/_2$ Jahr nach der Behandlung wenigstens in der Hälfte der im Sekundärstadium mit Salvarsan behandelten Fälle pathologisch, ohne daß gelegentliche Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit oder allgemeine neurasthenische Beschwerden den Zustand der Meningen als bereits verdächtig erscheinen ließen. Je frühzeitiger die Aufmerksamkeit auf einen pathologischen Liquor hingelenkt wird, um so eher und sicherer gewährleistet die heutige Therapie die völlige Ausheilung. Im Vorhandensein negativer S.R. $1^1/_2$ Jahre nach der Behandlung kann bei den im Primärstadium mit Salvarsan behandelten Fällen von der Anwendung weiterer diagnostischer Methoden abgesehen werden.

Das Vorhandensein negativer S.R. bedeutet indessen bei den im Sekundärstadium mehrfach behandelten Fällen — auszunehmen sind hier nur die mit höherer Einzeldosierung und in abortivem Sinne behandelten Sekundärfälle — noch keineswegs immer eine völlige Ausheilung und ein Freisein der Meningen von latenten meningealen Prozessen. In der Mehrzahl der unausgeheilten Fälle pflegt zwar spätestens $1^1/_2$ Jahr nach der Behandlung wieder positive S.R. vorhanden zu sein. Aber auch beim Rest der Fälle ist man heute in der Lage, zwischen Latenz und Ausheilung sicher

unterscheiden zu können. Hier wurden $1^1/_2$ und $2^1/_2$ Jahre nach Abschluß der Gesamtbehandlung Liquorkontrollen ausgeführt, wobei sich bisher noch kein Fall herausgestellt hat, wo erst bei der zweiten Kontrollpunktion ein pathologischer Liquor gefunden wurde. Andererseits liegen hier viele Dutzende von Beobachtungen vor, wo in Fällen mit klinischen Ausfällen oder mit Latenz und sehr schweren Liquorveränderungen im Spätstadium bereits im zweiten und dritten Infektionsjahr, d. h. $^1/_2$ bis 2 Jahre nach Abschluß der Behandlung, ein pathologischer Liquor festgestellt war (s. a. Arbeit über Syphilis des C.N.S.!). Gerade im Gegensatz zu den früher mit Hg behandelten Fällen, wo die Provokation einer meningealen Infektion sich eventuell erst später im Auftreten von Liquorveränderungen geltend machen kann, ist nach unzulänglicher Salvarsanbehandlung bereits erheblich frühzeitiger zwischen noch infizierten und bereits intakten Meningen zu unterscheiden. Nach den hiesigen Beobachtungen ist jedenfalls bei den im frischen Stadium mit Salvarsan behandelten Fällen eine ernstliche meningeale Infektion bereits vor dem 4. Infektionsjahr an dem Vorhandensein eines pathologischen Liquors erkennbar; nach dieser Zeit sind auch neue Allgemeinschübe des Leidens, die eventuell zu einer erneuten Durchseuchung der Meningen hätten führen können, nicht mehr feststellbar gewesen.

Auch über den Fortbestand einer restlichen Körperinfektion läßt sich in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle mit negativer S.R. bereits nach $1^1/_2$jähriger Behandlungspause mittels der Salvarsanprovokation der S.R. eine definitive Entscheidung treffen.

Hinsichtlich der Zusammenhänge der von mir 1910 angegebenen Salvarsanprovokation der S.R. mit der Erzeugung der Wassermann-Reagine ist auf die ausführlichen Erklärungen in der Arbeit über die Syphilis des C.N.S. zu verweisen. Die meisten Autoren, die sich mit der Salvarsanprovokation befaßt haben, wie **Friboes**, **Schönfeldt** und **Zieler** berichten, daß die Provokation bereits im ersten Jahre nach dem Aussetzen der Behandlung zu brauchbaren Ergebnissen führt. Es ist dies bei den Fällen, die im frischen Primär- oder Sekundärstadium mit Salvarsan behandelt worden sind, durchaus richtig; gleichwohl erscheint es zur Verbesserung der Zuverlässigkeit der Methode ratsam, vor ihrer Anwendung ein anderthalbjähriges Behandlungsintervall abzuwarten, weil bis dahin fast immer mit der Wiederkehr hinreichender Proliferationsvorgänge an den restlichen Krankheitsherden gerechnet werden kann, so daß eine mehr oder minder langdauernde positive Schwankung der S.R. unter den provokatorischen Salvarsandosen erzielt wird. Die Zahl der unzuverlässigen Ergebnisse ist äußerst gering; trotzdem kommen sehr vereinzelt, wie oben bei der Wurzelaortitis bereits ausgeführt, Fälle vor, wo ausnahmsweise der fortbestehende syphilitische Folgezustand quantitativ noch nicht ausreicht, um hinlänglich Reagine zu liefern. Bei klinischen Beschwerden oder nachweisbaren Veränderungen (z. B. Herzbeschwerden, Pulsbeschleunigung, Sehstörungen usw.) beseitigt indessen bekannterweise die Diagnose e juvantibus jeglichen Zweifel. Für ältere Latenzfälle ist es nach den bisherigen Erfahrungen empfehlenswert, das ursprüngliche Verfahren zur

Provokation der S.R. zu einer Provokation der eventuell noch vorhandenen Infektion auszubauen. Eine geringe Salvarsanbehandlung (z. B. 4mal Dos. III—IV) befördert, wie oben ausgeführt, durch weitere Einschränkung der Allgemeindurchseuchung die Rückfallneigung der restlichen Infektion in bisher ungeahnter Weise. Wenn wirklich noch restliche Infektionsherde vorhanden sind, so steht nach einer derart erweiterten Salvarsanprovokation zu erwarten, daß sich entweder eine wiederkehrende positive S.R. oder ein klinischer Rückfall (zunächst Monorezidiv) und zwar häufig am Opticus innerhalb der nächsten $^1/_2$ bis $1^1/_2$ Jahre einstellt. Die Provokation wird in der Weise vorgenommen, daß in 4- bis 5tägigem Abstande vier Salvarsaninjektionen (0,3 bis 0,4 Alts.) gegeben werden und einen Tag nach jeder Salvarsaninjektion eine Blutprobe entnommen wird. Außerdem soll im Beginn der fünften Woche nach Aufnahme der Provokationsbehandlung noch eine fünfte Blutprobe zur Erfassung der positiven Spätschwankung der S.R. vorgenommen werden. Sie wird in allen Fällen des mittleren Latenzstadiums insbesondere nach früherer Hg-Behandlung, selten vermißt.

β) Mittlere Luesstadien.

In den mittleren Luesstadien spielt die klinische Latenz eine außerordentlich große Rolle. Da die therapeutischen Maßnahmen dann meistens eingestellt sind, so entfällt damit der Anlaß für neue Schübe des Leidens mit den entsprechenden Reaktionserscheinungen. Die Lues ist dann sich selbst überlassen; die weitere Spontaneinschränkung der noch restierenden Durchseuchung geht dann sehr langsam und träge vor sich, so daß bis zum Eintritt, d. h. bis zur Provokation der Spätsyphilis, viele Jahre vergehen können. Die Latenz ist bei den mit Hg behandelten Fällen nur dann abgekürzt, wenn bereits in der ersten Anlage eine zufällig ausgiebigere meningeale Infektion vorhanden war, oder wenn immer wieder eine Nachbehandlung stattgefunden hat, durch die der Abbau der Allgemeindurchseuchung beschleunigt und damit eine Provokation der schwer zugänglichen meningealen und Aorteninfektion bewirkt wurde.

Bei den mit Salvarsan behandelten Fällen gestaltet sich der weitere Luesverlauf entsprechend der verschiedenen Anlage der Allgemeindurchseuchung und entsprechend der verschieden hochgradigen Provokation der schwer zugänglichen inneren Krankheitsherde, unter denen der meningeale in jeder Hinsicht der bedeutsamste ist. Genauere Ausführungen finden sich hierüber in der bereits angeführten Arbeit über die Syphilis des C.N.S. Selbst in sehr gut intermittierend behandelten Fällen (mit 8 und mehr Hg-Salvarsan-Kuren) können in diesem Stadium schon klinische Ausfälle am C.N.S. oder bei noch vorhandener Latenz ein mehr oder weniger schwer pathologischer Liquor vorhanden sein, während die S.R. dauernd negativ ist. Zur positiven S.R. kommt es bei diesen Fällen erst sehr viel später und manchmal auch nur dann, falls der sich anbahnende spätere Rückfall einen gewissen Umfang erreicht und auch genügende Exsudationsvorgänge zelliger Art am Krankheitsherd aufweist.

Das eventuelle Vorhandensein positiver S.R. und ihre Dauer bei

erneuter Behandlung entspricht im großen und ganzen dem Umfange der früher vorausgegangenen Salvarsanbehandlungen. Fälle mit 3 bis 4 oder mehr Kuren in den frischen Stadien sind serologisch fast nie so hartnäckig wie die Fälle mit 1 bis 2 Kuren. Das läßt im Einklange mit den klinischen Beobachtungen darauf schließen, daß neue Allgemeinschübe des Leidens bei den mit Salvarsan behandelten Fällen nach dem dritten Infektionsjahr ungemein selten sind. Es stellt sich bis dahin offenbar eine gewisse Steigerung des Abwehrvorganges ein, der nur noch eine Anreicherung des Krankheitsprozesses an den restlich vorhandenen Herden zuläßt.

Wer im größeren Umfange mit Salvarsan behandelte Luetiker nachuntersucht, wird immer wieder zu der Erkenntnis gelangen, daß die Salvarsanbehandlung in kurzer Zeit enorme Verschiebungen an der Infektionsmasse und hochgradige Einschränkungen der Allgemeinsyphilose und zwar zumeist mit Beseitigung des Übergewichtes der cutanen Infektion bewirkt, wodurch einmal der Schwerpunkt des weiteren Luesverlaufes sehr häufig an die inneren Organe und zwar an die therapeutisch schwerer zugänglichen Lokalisationen verlegt und zum anderen ein stark provozierender Einfluß auf die restlich vorhandenen Herde ausgeübt wird. Dadurch wird nicht nur der ganze Krankheitsverlauf abgekürzt, sondern auch der Fortbestand des Leidens in relativ kurzer Zeit einer exakten Diagnose zugänglich. Es kommt in absehbarer Zeit entweder zu erneuten Beschwerden, Erscheinungen oder Ausfällen oder zu wiederkehrender positiver S.R. mit gleichzeitig normalem oder pathologischem Liquor oder zum mindesten unter provokatorischer Behandlung zur positiven Schwankung der S.R. sofort oder in absehbarer Zeit. Unsere 10jährigen Dauerbeobachtungen haben dementsprechend auch einwandfrei ergeben, daß wir in der Salvarsanprovokation und Liquorkontrolle ein durchaus zuverlässiges Mittel haben, um im mittleren Latenzstadium bei negativer S.R. zwischen völliger Ausheilung und Fortbestand der Lues zu unterscheiden. Wie schon 1914 (M. med. W. 1914, Nr. 10) berichtet, wurden hier, soweit durchführbar, sämtliche Fälle dieser Kontrolle unterworfen. Wo sie einwandfrei verlief, ergab sich auch späterhin kein Anhalt für Syphilis, während eine große Reihe von Reinfektionen die Zuverlässigkeit der Methode erhärtete.

Im Latenzstadium mit negativer S.R. ist also entweder die Einschränkung der Allgemeindurchseuchung (Provokation durch die frühere Behandlung und Wirkung der Abwehrvorgänge) so hochgradig, daß der Krankheitsrückfäll wie z. B. bei der Frühaortitis in kurzer Zeit eintritt; eine positive Schwankung der S.R. braucht dann selbst unter der neuen Salvarsanbehandlung nicht unbedingt einzutreten. Oder es handelt sich um Fälle, bei denen unter der Salvarsanprovokation eine positive Schwankung der S.R. und damit ein sicherer Anhalt für den Fortbestand des Leidens zutage tritt. Hierzu ist noch zu erwähnen, daß bei Fällen mit tertiärem Charakter die positive Schwankung der S.R. unter der Salvarsanprovokation nur kurz und schwach ausfallen kann, während die in der fünften Woche einsetzende Spätschwankung oft sehr ausgiebig (1 Monat und länger) ist. Die Erklärung hierfür liegt, wie ich 1912 in der Praxis der Salvarsanbehand-

lung näher ausgeführt habe, in dem langsamen Rückgange der hier vorhandenen Gefäßveränderungen begründet. Oder es liegen Fälle vor, bei denen weder klinische Untersuchungen, noch Liquorkontrolle, noch Salvarsanprovokation, noch eine weitere anderthalbjährige Nachbeobachtung der S.R. und des Liquors einen Anhalt für Fortbestand des Leidens ergeben. Derartige Fälle sind mit größter Zuverlässigkeit als geheilt anzusprechen.

Bei Berücksichtigung der soeben ausgeführten Erfahrungen dürfte es im allgemeinen wohl keine Schwierigkeiten machen, die syphilitische Natur irgendwelcher Krankheitserscheinungen mit Sicherheit zu erkennen, möge es sich nun um die gar nicht so seltene syphilitische Kachexie, um Veränderungen am C.N.S., an der Aorta oder, was erheblich seltener ist, an irgendwelchen anderen inneren Organen handeln.

γ) Die Spätstadien.

Je mehr eine Syphilis in das Spätstadium gelangt, um so sicherer macht sie infolge Einwirkung früherer Salvarsankuren und trotz eventuell neuer Allgemeinschübe in den frischen Stadien unter dem Einflusse der Abwehrvorgänge eine mehr oder weniger ausgesprochene negative Phase der S.R. durch. Die sich hierdurch kundgebende Einschränkung der Allgemeindurchseuchung ist, wie oben ausgeführt, der Anlaß zur Monorezidivbildung an den restlichen Herden, durch deren Wachstum eventuell wieder positive S.R. entstehen kann. Während die negative Phase der S.R. im Latenzstadium bei den Fällen mit späterer Paralyse nach Hg-Behandlung nachgewiesenermaßen viele Jahre gedauert hat, ist sie in den mit Salvarsan behandelten Fällen nicht unerheblich kürzer. Im Spätstadium hängt indessen die eventuelle Wiederkehr positiver S.R. mehr als in den vorausgehenden Stadien von dem Umfange der lokalen Reaktionsvorgänge am Krankheitsherd ab, weil mit stärkeren Resten der Allgemeindurchseuchung für gewöhnlich nicht mehr zu rechnen ist. Bei umfangreicheren cerebralen Affektionen wird die S.R. bald wieder und in hartnäckiger Form positiv, nicht jedoch bei alleinigen spinalen Prozessen. Dementsprechend kann auch die Salvarsanprovokation bei noch latenten Prozessen eventuell ein nicht mehr ganz zuverlässiges Ergebnis haben, weil der restliche Folgezustand bereits zu klein geworden ist (z. B. geringe meningeale Entzündungen, die der isolierten Tabes vorausgehen).

Zur Aufdeckung der inzipienten Veränderungen am C.N.S. ist neben einer eingehenden neurologischen Untersuchung eine Kontrolle des Augenhintergrundes, Gesichtsfeldprüfung und Lumbalpunktion erforderlich.

Bei Herzbeschwerden ist auf die klinischen Anhaltspunkte der Aortenveränderungen, auf deren Beschreibung hier verzichtet werden kann (Veränderung der Herztöne, des Pulses, des Blutdrucks und des Herz- und Gefäßschattens) zu untersuchen. In zweifelhaften Fällen, wenn z. B. bei klinischer Coronarsklerose in einem Lebensalter von ca. 50 Jahren röntgenologisch nichts nachweisbar und außerdem negative S.R. vorhanden ist, so ist bei belastender Vorgeschichte und manchmal ohne eine solche die Diagnose e juvantibus (kleine Salvarsandosen und Jod)

anzustreben. Wir haben auf diesem Wege im Spätstadium an einer weitgehenden Besserung wiederholt die syphilitische Natur der eingetretenen Herzstörung feststellen können.

Aus den berichteten Erfahrungen dürfte sich ergeben, daß sich der Luesnachweis im Latenzstadium, wie die Feststellung der syphilitischen Grundlage irgendwelcher Organveränderungen durch die sachgemäße Ausnutzung der heute vorhandenen Untersuchungsmethoden bis auf geringe Ausnahmefälle in sicherer Weise ermöglichen läßt. Die Untersuchungsergebnisse werden sich für gewöhnlich mit den oben erörterten Anschauungen über das in den einzelnen Stadien der frischen Syphilis ausreichende Behandlungsmaß decken. Zu beachten bleibt jedoch, daß die in Frage stehenden Untersuchungsmethoden auch zum richtigen Zeitpunkt zur Anwendung gelangen, d. h. eben dann, wenn das oben erörterte biologische Verhalten der Infektion die noch fortbestehenden Krankheitsreste den einzelnen Untersuchungsmethoden (z. B. der Liquorkontrolle und der Salvarsanprovokation) ausliefert. Dank dem provokatorischen Einflusse der Salvarsanbehandlung auf die Rezidivbildung erweisen sich auch die Nachuntersuchungsmethoden in den frischeren Luesstadien am zuverlässigsten, so daß sie zur Verhütung der Spätsyphilis die ausgiebigste Anwendung verdienen.

7. Die Behandlung mit den verschiedenen Salvarsanpräparaten.

a) Allgemeines.

Wie die Kriegserfahrungen gezeigt haben, sind alle Ratschläge und Anweisungen für die Salvarsanbehandlung den jeweiligen Ernährungsverhältnissen anzupassen. Wenn heute gewisse Richtlinien für die Behandlung einzelner Luesstadien und Krankheitsveränderungen aufgestellt werden, so müssen wir uns darüber klar sein, daß sie bei weitem nicht den Standard der Friedensbehandlung erreichen, daß sie ferner bei einer weiteren Verschlechterung unserer Lebensbedingungen noch weiter heruntergeschraubt werden müssen. In erster Linie wird stets darauf Bedacht zu nehmen sein, akute lebensbedrohliche Komplikationen der Salvarsanbehandlung zu vermeiden. In zweiter Linie kommt es jedoch darauf an, trotz der teilweise herabgesetzten Einzeldosierung die Behandlung so auszubauen, daß sie trotzdem zu dem gewünschten Ziele führt. Leider ist dieses aber recht schwierig, weil der Dauererfolg mit der Höhe der Salvarsaneinzeldosierung und mit der Intensität der einzelnen Salvarsankur aufs engste zusammenhängt. Eine einheitliche Stellungnahme der Luestherapeuten betreffend Anpassung der Behandlung an die derzeitigen Ernährungsverhältnisse hat bisher noch nicht stattgefunden. Es ist aber recht bezeichnend, wenn ein so erfahrener Therapeut wie Dreyfus ebenso wie wir unter dem Druck der Verhältnisse dazu gelangt ist, die früher übliche Intensität der Behandlung herabzusetzen und in den geeigneten Fällen auch auf die Hg-Kombination zu verzichten. Wenn

es auch vielleicht in Deutschland noch Gegenden mit besseren Ernährungsbedingungen gibt, so daß manche Autoren ihre Friedensbehandlung nicht wesentlich zu ändern brauchen, so unterliegt es doch keinem Zweifel, daß sich bei dem überwiegenden Teil der Bevölkerung infolge qualitativer Unterernährung eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber der Chemotherapie eingestellt hat, der zwecks Vermeidung von unangenehmen Behandlungsstörungen unbedingt Rechnung getragen werden muß. Infolgedessen kann man unmöglich eine derartige Behandlungsintensität für die allgemeine Praxis empfehlen, von der man sicher weiß, daß in ein bis zwei Prozent der Fälle im Verlaufe der Kur schwere Behandlungsstörungen, wie universelle Dermatitiden, auftreten werden.

Die energischeren Kuren, die in den frischen Stadien binnen kurzer Zeit zum Ziele führen, werden zumeist der stationären Krankenhausbehandlung vorbehalten bleiben müssen, die eine ausgiebigere Beobachtung des Patienten gewährleistet als in der Ambulanz. Im großen und ganzen ist die in der allgemeinen Praxis übliche Salvarsanbehandlung der frischen Syphilisstadien als recht ungenügend zu bezeichnen; dies ergibt sich einmal aus den hier während des Krieges gesammelten Erfahrungen über die erhebliche Zunahme der latenten meningealen Prozesse nach ungenügender Salvarsanbehandlung, wie auch nach den kürzlich von Gärtner, Deutsch. med. W. 1920, Nr. 42, mitgeteilten statistischen Erhebungen. Die Feststellungen über das in den einzelnen Luesstadien (mit Ausnahme der meningealen Spätsyphilis) notwendige Behandlungsmaß ergaben sich aus einer sehr eingehenden Durchbeobachtung des hiesigen Marinekrankenmaterials. Der im Jahre 1912 von hier angegebene Behandlungsplan für die frischen Syphilisstadien hat sich in jeder Hinsicht bewährt, während das für die älteren Stadien angegebene Behandlungsmaß (3 bis 4 Kuren) in vereinzelten Fällen nicht ausgereicht hat. Der Aufbau der hiesigen Salvarsanbehandlung ist durch die unten aufgeführten Arbeiten*) gekennzeichnet. Der hiesige Behandlungsplan ist mit einigen Abweichungen von einer größeren Anzahl von Autoren angenommen worden.

Hoffmann-Bonn nahm 1913 hinsichtlich des Behandlungsmaßes der Sekundärsyphilis noch eine abwartende Stellung ein; er hielt damals noch einen definitiven Heilerfolg nach einer einzigen Kombinationskur (12 bis 15 Hg-Injektionen und 6 bis 8 Salvarsan-Injektionen) für möglich. An einer anderen Stelle empfiehlt er jedoch 2 bis 3 Salvarsankuren mit halbjähriger Behandlungsdauer. Als Injektionsintervall sieht er 5- bis 7tägige Abstände vor. Wechselmann empfahl 1912 im zweiten Bande seiner Salvarsanbehandlung die Hg-freie Salvarsankur, und zwar nach vorausgehender probatorischer Dosis (0,2 bis 0,3) 4 bis 6 Injektionen in 3- bis 4tägigem Abstande (0,5 bis 0,6). Eine Wiederholung der Kur machte

*) 3. Bericht über Salvarsanbehandlung im Verlag von Hirschwald, Berlin 1911, Die Praxis der Salvarsanbehandlung im Verl. von Hirschwald 1912, Die Behandlung der Geschlechtskrankheiten, Münch. med. WSchr. 1912 Nr. 36, und die Ergebnisse der Salvarsanbehandlung, Münch. med. WSchr. 1914 Nr. 10. Zur Behandlungsfrage der frischen Luesstadien, Münch. med. WSchr. 1916 Nr. 35 und 36. Weitere Beiträge zur Reinfectio syphilitica (73 Fälle), Derm. WSchr. 1918 Heft 3.

er damals vom Verhalten der S.R. abhängig. Späterhin hat Wechselmann mehr eine chronische Behandlungsform eingeschlagen, derart, daß er nach einer planmäßigen Kur von 8 bis 10 Injektionen in 5- bis 7tägigen Abständen in größeren Zwischenräumen (10 bis 14 Tage) weiter behandelt hat.

Zieler hat sich 1913 für kombinierte Behandlung ausgesprochen. Nach einer kleinen Versuchsdosis (0,1 bis 0,2 Salvarsan) gab er 8 bis 12 Salvarsaninjektionen in 3- bis 4tägigen Abständen, bei Männern 0,3 bis 0,5 und bei Frauen 0,2 bis 0,4 g pro Dosi und im ganzen 4 bis 6 g pro Kur. Daneben verabreichte er 12 bis 15 Hg-Injektionen (Asurol, Hg-Salicylic., Calomel oder Ol. cin.). Ein derartiges Behandlungsmaß ist zweifellos imstande, eine frische Sekundärsyphilis in ca. 90 Proz. der Fälle zu sterilisieren. Mir ist es beim Altsalvarsan nicht gelungen, selbst kräftigen Patienten derartige gehäufte Injektionen zu verabreichen. Sobald man bei der 3. oder 4. Injektion auf 0,5 Altsalvarsan hinaufging, mußten sehr bald erheblich größere Zwischenräume zwischen den einzelnen Injektionen genommen werden, und zwar 5 bis 7 Tage. Zurzeit begegnet jedoch die Durchführung derartiger energisch dosierter Kuren, wie schon erwähnt, sehr großen Schwierigkeiten.

Für die Erkrankung des C.N.S. hat Dreyfus folgendes Vorgehen angegeben: Bei Frühsyphilis des Gehirns und Neurorezidiven fängt er die Behandlung mit einer 10tägigen Schmierkur oder 4 bis 5 Calomel- oder Ol. ciner.-Injektionen zu 0,02 bis 0,05 an. Dann folgt zunächst eine Reihe von Salvarsaninjektionen und zwar mit Neosalvarsan 0,15, bei fehlender Reaktion am zweiten Tage 0,3 und am dritten Tage 0,45, am fünften Tage 0,6. Anschließend wird kombiniert weiter behandelt und zwar in 1 bis 2tägigen Zwischenräumen abwechselnd eine Hg-Injektion, bzw. eine Altsalvarsaninjektion von 0,1 bis 0,4. Die Kur dauert ca. 7 bis 8 Wochen während deren der Patient 4 bis 5 g Salvarsan erhält. Nach 6 bis 8 Wochen Pause erfolgt die gleiche Kur.

Bei älterer Lues des C.N.S. (Tertiärstadium) werden der Salvarsanbehandlung ebenfalls zwei Calomelspritzen vorausgeschickt, dann folgt am 5. und 7. Tag 0,2 und 0,3 Salvarsan, am 9. und 11. Tag wieder Calomel (0,04 bis 0,07) usw. abwechselnd 6 bis 8 Wochen lang. Die Kur soll einige Male in 6- bis 8wöchentlichen Abständen wiederholt werden, vermag aber selbst dann oft genug nicht den Liquor zu assanieren. Die Kur verspricht nach Dreyfus mit Ausnahme von Endarteritis luetica nur Erfolg bei krankhaftem Liquor; es soll daher der Behandlung stets eine Lumbalpunktion vorausgeschickt werden.

Bei Tabes beginnt Dreyfus im Gegensatz zu der Lues cerebrospinalis die Behandlung sofort mit Salvarsan, anfänglich 0,1 bis 0,2, jeden zweiten bis dritten Tag. Nach 4 bis 5 reaktionslos vertragenen Injektionen Steigerung der Dosen auf 0,3 Salvarsan. Diese Dosen werden dann weiter in 2- bis 3tägigen Abständen gegeben. Nach 2 bis 3 Wochen wird die Salvarsanbehandlung mit einer vorsichtig geleiteten Hg-Schmierkur oder Injektionskur kombiniert. Nach 2 bis 3 Monaten wird die Behandlung in gleicher Weise wiederholt; im ganzen sind zur Erzielung eines Dauererfolges 4 bis 6 Kuren erforderlich.

Eine besondere Art von Serieninjektionen empfiehlt Scholz-Königsberg. Er gibt auf 2 Tage zusammengedrängt 3 bis 4 Injektionen und zwar an beiden Tagen vormittags 0,2 und abends 0,3 bei Männern und 0,1 bis 0,15 vormittags und 0,2 bis 0,3 abends bei Frauen. Gleichzeitig setzt eine energische 6wöchige Hg-Kur (Schmierkur oder Injektionen) ein. Vier Wochen nach der ersten Salvarsanserie folgt die zweite in gleicher Form, eventuell auch nach weiteren 4 Wochen eine dritte, falls die S.R. bei der Aufnahme der zweiten Injektionsserie noch positiv war. Scholz gibt an, daß die Behandlungserfolge bei diesem therapeutischen Vorgehen denjenigen meiner Behandlungsmethode, der Anordnung der Salvarsaninjektionen in größeren Zyklen mit 4- bis 7tägigem Intervall zwischen den einzelnen Injektionen, völlig gleichwertig seien. Seine Dauerbeobachtungen bei frischer Sekundärsyphilis wiesen 85 bis 90 Proz. Dauerheilungen auf, während die hiesigen nur wenig besser (94 Proz.) waren.

Leredde behandelt nur mit Salvarsan ohne Hg und macht dabei entweder innerhalb von etwa 3 Monaten etwa 15 Salvarsaninjektionen, oder er gibt das Salvarsan in Form von drei Serien, die erste zu fünf, die zweite und dritte zu etwa 3 bis 5 Einspritzungen. Er legt Wert darauf, die Injektionsreihe zwar stets mit kleinen Dosen (0,15) zu beginnen, allmählich aber auf hohe Dosen (bis 1,0 Salvarsan!) zu steigern. Er behauptet, daß seine Behandlungsmethode recht gut vertragen würde, nur relativ selten Intoleranzerscheinungen auftreten, und Rückfälle außerordentlich selten seien. Aber aus seinen Mitteilungen geht auch recht deutlich hervor, daß die W.R. bei seinen Kuren nur auffallend langsam negativ wird.

Entgegen der Lereddeschen Ansicht glaubt Zieler, daß die Syphilis nur in wenigen Fällen allein durch Salvarsan heilbar sei; im gleichen Sinne äußert sich auch Pinkus.

Die Mehrzahl der Autoren ist einstimmig der Ansicht, daß Altsarvarsan das wirksamste und am wenigsten zersetzliche Präparat ist; ihm nahe steht das Natrium-Salvarsan, während Neo-Salvarsan am schwächsten wirkt.

An neuen Salvarsanpräparaten sind durch Kolles experimentelle Arbeiten das Silbersalvarsannatrium, das Neosilbersalvarsan und das Sulfoxylatsalvarsan der Praxis zugeführt worden. Ersteres hat sich als ein sehr wirksames Präparat herausgestellt, das im Tierversuch den bisherigen Salvarsanpräparaten überlegen war ($2^1/_2$ bis 3fach). Es wirkt infolge geringer Arsengehaltsmenge weniger toxisch, während seine spezifische Wirkung durch die Bindung mit kolloidalem Silber erhöht ist. Die Mehrzahl der Autoren wendet es ohne Hg-Kombination an, wodurch es besser vertragen wird und sehr lange Zeit hindurch fortgegeben werden kann. Nach einschleichender Dosis (0,05 bis 0,1 als Anfangsdosis) werden in 4-, 5- oder 7tägigen Abständen 12 Injektionen gegeben. Von hier aus wurden 4- bis 5tägige Zwischenräume bei fehlender Hg-Kombination empfohlen. Schindler gibt bei frischer Sekundärsyphilis eine Kur von 20 Injektionen (0,1 bis 0,3) in ähnlicher Weise, wie es seiner Zeit bereits Runge beim Altsalvarsan zur Behandlung der Paralyse empfohlen hat.

Auch bei diesem Präparat sind eine Reihe von Störungen (Angioneurose. Dermatitis und Encephalitis) bekannt geworden, so daß die Behandlung in gleicher Weise wie bei den übrigen Salvarsanpräparaten mit der notwendigen Umsicht geleitet werden muß.

Die klinische Wirkung des Silbersalvarsannatriums und sein Einfluß auf S.R. und Liquor waren recht gut; es hat uns besonders in den Zeiten der hochgradigen Kriegsunterernährung, wo die Hg-Kombination trotz stark abgeschwächter Salvarsandosierung (meist unter 0,4) zur Dermatitis führte, und wo der Ikterus nur wenige verschonte, sehr gute Dienste geleistet. Fabry, Hahn und Müller empfehlen gleichfalls die alleinige Silbersalvarsanbehandlung, während Galewski, Hoffmann, Riecke u. a. mit Hg kombinieren.

Weichbrodt gab bei Paralyse 14 Tage lang täglich 0,2 Silbersalvarsannatrium, pausierte dann 8 Tage, gab danach nochmals 14 Injektionen (täglich 0,2). Nach einer weiteren Pause von 14 Tagen folgten noch weitere 5 bis 8 Einspritzungen.

Die bisherigen Erfahrungen mit Neosilbersalvarsan lassen eine auffallend gute Bekömmlichkeit erkennen. Es ist anscheinend nicht ganz so kräftig, wie die Natriumverbindung, kann aber höher als diese dosiert werden. Es wurde insbesondere von den vasomotorisch sehr empfindsamen Patienten am besten vertragen. Angioneurosen wurden nicht mehr beobachtet.

Unter gleichzeitiger Hg-Kombination können unbedenklich 10 bis 12 Injektionen (0,1 bis 0,4) gegeben werden. Über den Dauererfolg ist bisher noch kein Urteil möglich.

Das Sulfoxylatsalvarsan ist ein in Lösung haltbares Präparat, das gebrauchsfertig in 10 Proz. blutisotonischer Lösung in Ampullen zu 2 und 4 ccm geliefert wird. 1 ccm der Lösung entspricht einer Dosis von 0,1 Sulfoxylatsalvarsan. Es wirkt langsamer als die übrigen Salvarsane und wird träger ausgeschieden, so daß ihm eine gewisse Dauerwirkung zukommt. Für länger dauernde und kräftigere Behandlung hat es jedoch den Nachteil, daß es leichter zur Dermatitis führt als die übrigen Salvarsanpräparate.

Wie die Zusammenstellung erkennen läßt, ist der Weg, auf dem die einzelnen Autoren an das gewünschte Ziel zu gelangen suchen, etwas verschieden.

b) Über die Zweckmäßigkeit der Hg-Kombination.

Von wesentlichster Bedeutung ist die Frage nach der Notwendigkeit der Hg-Kombination.

Zweifellos läßt sich auch ohne Hg-Kombination gar nicht selten eine völlige Sterilisation herbeiführen, doch ist diese Methode bei weitem nicht so sicher und zuverlässig wie die Kombinationsbehandlung. Im Primärstadium läßt sich eventuell schon leichter ohne Hg auskommen als im frischen Sekundärstadium. Soll letzteres in möglichst kurzer Zeit zur Sterilisierung gelangen, so ist eine möglichst kräftige, aber durch streng

individualisierende Dosierung erträgliche Hg-Kombination die bisher bewährteste Methode.

Die Schattenseiten der Hg-Behandlung liegen, wie bereits oben erwähnt, in der gelegentlichen Erzeugung von Hg-Komplikationen (Stomatitis, Nierenreizungen, Embolien und sehr schmerzhafte Infiltrate), die alle die Verträglichkeit einer wirksamen Salvarsandosierung in mehr oder weniger hohem Grade gefährden können. Eine wirksame Kombinationskur ist daher ungleich schwieriger durchzuführen, als die reine Salvarsanbehandlung. Bei der meist üblichen Dosierung (0,3 Altsalvarsan bei der Frau und 0,4 Altsalvarsan beim Manne als Höchstdosis) wird man bei der jetzigen Ernährungslage immer mal wieder mit dem Eintritt einer schweren Dermatitis rechnen müssen, was bei reiner Salvarsanbehandlung nicht zu zu erwarten ist.

Bei der reinen Salvarsanbehandlung ist man allerdings, wie es die verschiedenen Behandlungspläne zeigen, z. T. in der Lage, den Ausfall der Hg-Behandlung auf andere Weise zu ersetzen.

Das kann einmal durch stärkere Häufung der Injektionen und durch Vermehrung der Injektionszahl geschehen und zum andern durch eine wesentliche Erhöhung der Einzeldosierung.

Unter Beibehaltung von Dos. II und III wäre man wohl in der Lage, in 3- bis 4tägigen Zwischenräumen 12 bis 20 und mehr Injektionen zu geben; nach den hiesigen Beobachtungen erscheint es jedoch zweifelhaft, ob hierdurch die meningeale Infektion genügend erfaßt wird. Im allgemeinen wird das intravenös einverleibte Salvarsan so schnell ausgeschieden, daß mit einer Kumulation des Heilmittels im Blute nicht gerechnet werden kann. Auch tägliche Injektionen von 0,1 bis 0,2 Salvarsan, wie wir sie bei der Schottmüllerschen Behandlung der Spätsyphilis noch kennen lernen werden, werden wohl lange Zeiten hindurch recht gut vertragen. Ihre Wirkung in den frischen Luesstadien ist aber noch nicht genügend erprobt, um sie hier empfehlen zu können. Auch dürfte eine derartige Behandlung nur sehr schwer in der allgemeinen Praxis durchführbar sein.

Eine Erhöhung der Einzeldosierung ist bei fehlender Hg-Behandlung, wie es Leredde und Duhot gezeigt haben, und wie es auch nach der Schreiberschen Methode möglich ist, sehr wohl bei einem großen Teil der frischen Luesfälle durchführbar. Meine persönliche Überzeugung geht auch dahin, daß der ursprüngliche Schreibersche Behandlungsmodus mit großen Neosalvarsandosen (in 2- bis 3tägigen Abständen 0,3, 0,6, 0,9, 1,2, 1,2 bis 1,5, 1,2 bis 1,5 nach Altsalvarsan gerechnet) eine viel längere Lebensdauer gehabt hätte, wenn nicht mit Hg kombiniert worden wäre, und wenn man sich immer mit einer Gesamtdosis von 6 g begnügt hätte. Die einzige schwere Vergiftung, die wir in 50 derart behandelten Fällen beobachtet haben, hatte vordem eine schwere Stomatitis durchgemacht. Zur Vermeidung der recht langwierigen peripheren Arsenneuritiden mußte die Gesamtdosis von 6,0 als äußerste Grenzdosis innegehalten und nachher kräftige Hg-Kur durchgeführt werden. Eine Wiederaufnahme der Salvarsanbehandlung ist in solchen Fällen vor Ablauf von 8 Wochen, bis zu welcher Zeit sich eine periphere Polyneuritis einstellen kann, nicht mög-

lich. Außerdem darf eine eventuelle Nachkur nicht wieder mit Neosalvarsan unternommen werden; es ist vielmehr der Übergang zu einem anderen Salvarsanpräparat unbedingt notwendig. Eine Polyneuritis kann übrigens auch dann eintreten, wenn zuerst mit einem anderen Salvarsanpräparat vorbehandelt und hinterher große Neosalvarsandosen nachgegeben worden sind. Der Erfolg dieser Behandlung ist hervorragend. Ihre Durchführung kommt aber einmal wegen der jetzigen Ernährungsverhältnisse nicht in Frage; zum andern kann man auch bei den Patienten im dritten Lebensjahrzehnt, wo diese Behandlung allein in Betracht zu ziehen wäre, doch unversehens — trotz vorheriger Funktionsprüfung der Nieren nach Wechselmann — einer verzögerten Ausscheidung und damit einer akuten Intoxikationsgefahr ausgesetzt sein.

Nach diesen verschiedenen Beobachtungen dürfte man wohl im Prinzip der Kombinationsbehandlung in dem frischen Luesstadium den Vorzug geben, insbesondere bei gut ernährten und kräftigen Individuen.

c) Die Aussichten der hiesigen Kombinationsbehandlung.

Das Behandlungsmaß der frischen Luesstadien wurde bereits oben erwähnt. Die Heilung der echten seronegativen Primärsyphilis ist mit einer einzigen Kur sicher zu erreichen. Bei der seronegativen Primärsyphilis mit positiver Schwankung der S.R. und bei der seropositiven Primärsyphilis ist jedoch das Behandlungsmaß entsprechend der Dauer der positiven S.R. der Behandlung der Sekundärsyphilis zu nähern, bzw. gleich zu gestalten.

Es lassen sich zwei verschiedene Wege zur Sterilisierung der frischen Sekundärsyphilis unterscheiden, und zwar ein abortiver und ein intermittierender Modus, von denen der erstere der erfolgreichere ist. Nach 1 bis 2 Calomelinjektionen werden unter Fortsetzung der Hg-Kur 8 Salvarsaninjektionen 0,3 bis 0,45 (eventuell 0,5 als Höchstdosis) gegeben und zwar bis zur 4. Injektion 4tägig, von der 5. Injektion ab 5- bis 7tägig. Nach 35 Tagen abermals 6 bis 8 Salvarsaninjektionen (0,3 bis 0,45) 5tägig bis zur 5. Injektion; eventuell 3 Monate nach der letzten Hg-Behandlung neue Hg-Kur und zwar in abgeänderter Form (Schmierkur, falls erste Hg-Kur in Injektionen bestand). Handelt es sich um eine frische Sekundärsyphilis mit einem Injektionsalter von $3^1/_2$ Monaten oder mehr, so ist 8 bis 10 Wochen nach der letzten Salvarsaninjektion oft noch ein dritter Salvarsaninjektionszyklus von 6 Injektionen notwendig. Hierfür sind in erster Linie die serologischen Beobachtungen unter der Kur und die Höhe der anwendbaren Einzeldosierung im einzelnen Falle maßgebend (s. Münch. med. W. 1912, Nr. 36). Durch die frühzeitig einsetzende Nachbehandlung ist die Möglichkeit einer meningealen Rezidivbildung äußerst gering.

Der zweite Weg ist die Anordnung der Behandlung in 3 bis 4 intermittierenden Kombinationskuren mit 3monatigen Pausen. Hierbei kommt es gar nicht selten zwischen erster und zweiter Kur zur meningealen Rezidivbildung, die jedoch gar nicht selten auf die nach-

folgende Allgemeinbehandlung wieder zurückgeht. Bei sehr energischer Behandlung sind es nur etwa 25 Proz., wo sich die meningeale Infektion als hartnäckig erweist, bei schwacher und verzettelter Behandlung sind es jedoch erheblich mehr, und zwar das doppelte und darüber. Es schwinden zwar die eventuell vorhandenen Ausfallserscheinungen, aber der Liquor bleibt pathologisch, so daß die spätere Rückfallbildung vornehmlich von den Meningen ausgeht.

Die Scholzsche Methode kann wegen der kurzen Intervalle (4 Wochen) zwischen den 3 Injektionsserien (4 Injektionen in 2 Tagen, 0,2 morgens und 0,3 abends) bei fortlaufender energischer Hg-Kur von 6 Wochen auch als Abortivkur angesprochen werden. Ihre Erfolge sind daher sicherlich auch denjenigen der intermittierenden Behandlung überlegen. Es darf hierbei jedoch nicht außer acht bleiben, daß sich auch Scholz, wie alle Autoren, die über gute Dauerresultate und Reinfektionen berichten, vornehmlich des Altsalvarsans bedient. Leider fehlt es bei den Scholzschen Beobachtungen noch an genügender Dauer und an den notwendigen Liquorkontrollen.

Bei allen älteren Stadien der Sekundär- und Tertiärsyphilis mit Ausnahme der Spätsyphilis am C.N.S. und am Gefäßsystem hat sich die intermittierende Form der Salvarsan-Kombinationsbehandlung über $1^3/_4$ bis $2^1/_2$ Jahre hin am meisten bewährt. Die einzelnen Kuren sollen hier jedoch im allgemeinen wesentlich milder gestaltet werden, als in den frischen Luesstadien, um der Entstehung von Überempfindlichkeitserscheinungen vorzubeugen. Ein Wechsel der Präparate, insbesondere ein Übergang zum Silbersalvarsan ist hier sehr empfehlenswert.

Bei weniger kräftigen Patienten kann man hier auch zur reinen Salvarsanbehandlung übergehen. Während der Kur sind in 4- bis 5tägigen Abständen je nach der Höhe der angewendeten Einzeldosierung 8 bis 12 Injektionen zu geben, während als Zwischenbehandlung zwischen den einzelnen Kuren in 3, bzw. 2wöchigen Zwischenräumen abwechselnd Dos. III evt. mit milder Hg-Kur gegeben wird (Zwischenkur). Daneben ist natürlich wenigstens 2mal im Jahr eine ausgiebige Jodkalikur (8 Wochen) in allen älteren Fällen unbedingt notwendig. Die Dauer der Zwischenkur beträgt 3 bis $3^1/_2$ Monate; dann erfolgt die nächste Kur. Die Gesamtdauer der Behandlung dürfte sich auf $1^1/_2$ bis 2 Jahre belaufen; wenigstens 1 bis 2 Kuren sind bei negativer S.R. vorzunehmen.

d) Die Harnkontrolle während der Behandlung.

Jede Chemotherapie der Syphilis bedarf bekanntlich einer absolut zuverlässigen Harnkontrolle. Wenn sie auch zur Erkennung gewisser funktioneller Störungen, wie oben näher ausgeführt, nicht ausreicht, so muß sie trotzdem vor und nach jeder Injektion gewissenhaft innegehalten werden. Außer auf Albumen soll auch auf Urobilinogen mittels des Ehrlichschen Reagens untersucht werden. Letzteres zeigt uns den drohenden Ikterus an, der sich aber noch häufig durch nachhaltige und umfangreiche Flüssigkeitszufuhr bei gleichzeitiger Karlsbader Kur verhindern läßt.

Besteht schon vor der Behandlung Albumen und Cylindrurie, so darf Hg gar nicht und Salvarsan nur in kleinsten Dosen unter sehr allmählicher Steigerung angewendet werden. Eventuell sind genaue Funktionsprüfungen der Nieren mit Renovasculin, Phenolsulfophthalein, Uranin oder auch Bestimmung der Wasser-, Kochsalz- und Stickstoffausscheidung (s. Strauß, Jahreskurse für ärztl. Fortb. April 1915) zweckmäßig. Bei sehr hohem Eiweißgehalt liegt Verdacht auf die sonst sehr seltene Nierensyphilis vor. Letztere verträgt sehr gut Salvarsan (bis 0,4 Altsalvarsan); doch ist auch hier stets einschleichende Dosierung, wie bei jeder Nierenaffektion (Beginn mit 3 bis 5 zentigr. pro Dosi) unbedingt notwendig.

e) Die Behandlung der Aortitis.

Zu den Spätformen der Syphilis, deren Prognose sich unter der Salvarsanbehandlung von Grund aus gewendet hat, gehört in erster Linie die zentrale Gefäßsyphilis, die Aortitis. Während die Prognose dieses Leidens unter Hg-Jodbehandlung in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle äußerst ungünstig war, haben sich diese Verhältnisse unter planmäßiger Salvarsanbehandlung von Grund aus geändert. Doch auch bei ihr richtet sich der Erfolg der Behandlung naturgemäß in erster Linie nach Sitz und Umfang der Veränderungen und fernerhin auch nach der Güte der Salvarsanbehandlung.

Die Erkrankung befällt entweder die Aortenwurzel (Bulbus aortae), um sich von hier aus auf die Aortenklappen, Coronargefäße und Aorta ascendens weiter auszudehnen, oder den Aortenbogen. Man kann danach Wurzelaortitis, den Ascendens- und den Arcus-Typ unterscheiden. Gar nicht selten findet man bei plötzlich an interkurrenten Krankheiten verstorbenen Syphilitikern bereits in den frischen Stadien (1 bis 2 Jahre nach der Infektion) ausgedehnte syphilitische Plaques sowohl im Bulbus, wie am Arcus aortae, ohne daß diese irgendwelche Formveränderungen oder in vivo irgendwelche Symptome verursacht hätten. Die Entwicklung dieser Prozesse ist ungemein schleichend, ehe es zum klinischen Ausfall kommt. Es ist hierzu jedoch zu bemerken, daß die Wurzelaortitis gerade bei sehr gut behandelten Salvarsanfällen (infolge der sehr intensiven Provokation natürlich auch neg. S.R.) sehr frühzeitig (1 bis 2 Jahre nach Ende der Behandlung) auf die Klappen und Kranzgefäße übergreifen und hier das bekannte Krankheitsbild (große Hinfälligkeit, Blausucht und stenokardische Anfälle) hervorrufen kann.

Schottmüller unterscheidet folgende Arten: 1. Aortitis supracoronaria, 2. A. coronaria, 3. A. valvularis (Aorteninsuffizienz), 4. A. aneurysmatica. Eine derartige Einteilung erscheint auch nach den hiesigen Erfahrungen ganz zweckmäßig. Oft handelt es jedoch bei der Wurzelaortitis um kombinierte Affektionen (Erkrankung der Klappen und Coronargefäße).

Wir haben hier seit dem Jahre 1911 jede Aortenerkrankung kombiniert mit Hg, Salvarsan und Jod behandelt. Unser erster Fall mit syphilitischer Aorteninsuffizienz erhielt 1911 2 Kuren, die erste mit 4, die zweite

mit 6 Salvarsaninjektionen, kombiniert mit Ol. ciner. bzw. Calomel, durch die er während der vierjährigen Nachbeobachtung völlig beschwerdefrei blieb. Die hier seitdem bewährte Behandlung erfolgte in 7- bis 8 wöchigen intermittierenden Kuren, die 7 bis 8 oder vereinzelt auch mehr Salvarsaninjektionen und eine Hg-Kur (meist 5 Hg salic. zu 0,05 4- bis 5tägig + 5 Ol. ciner. zu 0,08 bis 0,1 1 wöchig) umfaßten und eine 3- bis $3^1/_2$ monatige Pause, während welcher eine 8 wöchige Jodkur stattfand, zwischen sich ließen. Die Behandlung beginnt mit einschleichenden Dosen (0,05 bis 0,1) um erst allmählich nach Erprobung der individuellen Verträglichkeit auf wirksamere Dosen anzusteigen. Die Dauer der Behandlung hängt von der Intensität der einzelnen Kuren ab. Sind kräftige Kuren, wie es meist bei jugendlichen Individuen zwischen dem 25. bis 40. Lebenjahr und bei fast allen Formen der Wurzelaortitis möglich ist, durchführbar, so kann nach 4 Kuren ausgesetzt und der Dauererfolg abgewartet werden.

Hält sich die Einzeldosierung in mittleren Grenzen, was bei älteren Individuen ja meist notwendig ist, so kommt es oft trotz Erzielung eines sehr befriedigenden klinischen Erfolges doch nach ca. 4 Monaten zu rückfälligen Beschwerden. Für gewöhnlich wird man daher mit einer milden Nachbehandlung in ähnlicher Weise, wie ich es oben bereits bei den Zwischenkuren der reinen Salvarsanbehandlung angegeben habe, für eine gewisse Anzahl von Jahren rechnen müssen. Die Zwischenkur besteht in fortlaufenden Einspritzungen von Dos. III in 3-, bzw. 2 wöchigen Abständen; man kann ihr bei der Nachbehandlung eventuell eine größere Ausdehnung geben, als bei der Behandlung der frischen Stadien oder im Anfange der Aortitisbehandlung. Je nachdem ob man bei der Nachbehandlung noch 2 oder 3 Kuren im Jahre für notwendig erachtet, kann man die Zwischenkur auf $3^1/_2$ bis $4^1/_2$ Monate ausdehnen. In der Zeit der Zwischenkur soll eine möglichst energische Jodbehandlung stattfinden. Daneben wird man auch die Anwendung der bekannten Herz- und Gefäßtonika nicht vernachlässigen dürfen, insbesondere wo Kreislaufstörungen und Blutdruck es notwendig erscheinen lassen.

Im Anfange der Behandlung und auch bei allen rückfälligen Beschwerden haben wir, unter Ausnahme der Fälle mit großen Aneurysmen, stets großen Nutzen von der Digitalysatbehandlung gesehen. Selbst bei Pulsus tardus haben wir es häufiger bei den akuten Beschwerden angewendet als Strophanthuspräparate.

Während der Salvarsanzwischenkur wurde für gewöhnlich nachstehender Behandlungsplan innegehalten: Zunächst 6 Wochen Kal. jodat. 10/200 3mal täglich 1 Eßlöffel, danach 4 Wochen Tct. Strophanthi 10,0, Tct. Valerian. 30,0, Tct. Convallar. majalis 10,0 3mal täglich 15 bis 20 Tropfen 4 Wochen und am Schluß Diuretin 10/200 3mal täglich 1 Eßlöffel, je nach Notwendigkeit und Verträglichkeit 3 bis 4 Wochen.

Bei den Aneurysmen in den letzten Stadien kann noch ein therapeutischer Versuch mit kleinen Dosen Salvarsan (0,05 bis 0,2) gemacht werden; aber manchmal verursachen auch diese kleinen Dosen schon eine derartige Zunahme der Beschwerden selbst bei intramuskulärer Applikation, daß von einer Weiterbehandlung Abstand genommen werden muß. Hin-

sichtlich der Hg-Kombination ist zunächst hervorzuheben, daß nur eine solche Behandlung in Frage kommt, die keine stärkere Belastung des Herzens und der Aorta nach sich zieht. Schmierkur kann nur von dritter Hand ausgeführt werden. Calomelinjektionen kommen wegen der Gefahr der Calomelembolie, an der ich einen relativ leichten Fall im Herbst 1915 verloren habe, überhaupt nicht in Betracht. Hg salic. und Ol. ciner. können bei allen jugendlichen Individuen bis zum 40. oder im Höchstfalle bis zum 45. Lebenjahr Anwendung finden, falls keine sonstigen Gegenanzeigen (dürftiger Ernährungszustand, früherer Alkoholismus usw.) vorliegen. Andernfalls fährt man am besten bei der reinen Salvarsan-Jodbehandlung.

In allen schweren Fällen und bei bejahrteren Patienten ist vorzugsweise Neosalvarsan anzuwenden, weil es bei milder Wirkung die geringsten Reaktionserscheinungen hervorruft. Bei jugendlichen Individuen soll man jedoch mit Ausnahme der Fälle mit sehr großen Aneurysmen möglichst bald zum Salvarsannatrium oder sogar Altsalvarsan übergehen. Nach Salvarsannatrium verfügen wir in Fällen mit schwerster Aortitis valvularis und coronaria über Dauerbeobachtungen mit völliger Ausheilung bis zu 5 Jahren.

Ähnlich gute Behandlungsergebnisse werden von Weintraudt und Schottmüller angegeben. Letzterer behandelt kombiniert mit Hg und Neosalvarsan. Die Hg-Kombination besteht entweder in Schmierkur von 4 bis 6 Wochen oder in Injektionen von Calomel oder Hg salicylic. (0,05 bis 0,1) 1- bis 2mal wöchentlich. Zunächst wird 0,45, bei Frauen 0,3 Neosalvarsan, nach 8 bis 10 Tagen 0,6 Neosalvarsan verabfolgt usw. fort in Pausen von etwa 6 bis 7 Tagen bis zur Dosis von 5 bis 8 g. Dann wird alle 3 bis 4 Wochen 0,45 bis 0,5 Neosalvarsan fortgegeben. Eventuell wird 2- bis 3mal im Jahr die Salvarsankur (8 bis 10mal 0,6 Neosalvarsan) wiederholt. Jod wird meist nach der Kur für 2 bis 3 Monate gegeben. Arteriosklerose und Herzfehler sind keine Kontraindikation. Nennenswerte Schädigungen sind von Schottmüller nie beobachtet worden.

Schottmüller betont ferner die Wichtigkeit der Frühdiagnose der Aortitis und die Belanglosigkeit einer negativen S.R. und empfiehlt eine konsequente Behandlung bis zur völligen Ausheilung.

f) Die Behandlung der Syphilis des C.N.S.

Um zu einer erfolgreichen Behandlung aller Formen der Syphilis des C.N.S. zu gelangen, bedarf es einer klaren Erkenntnis der Entwicklungsursachen der meningealen Infektion, ihrer pathologisch-anatomischen Vorgänge in den verschiedenen Lokalisationen und ihrer therapeutischen Zugänglichkeit. Da es hier jedoch an Raum gebricht, um die einzelnen Fragen ausführlich zu erörtern, so muß ich mich unter Hinweis auf eine frühere Arbeit mit der Feststellung der wichtigsten Tatsachen begnügen, die die Grundlagen für eine rationelle Therapie ergeben.

Nächst der bekannten Tatsache, daß die Syphilis des C.N.S. stets ihren Ausgang von den Meningen und ihren Ausläufern nimmt, wäre darauf hinzuweisen, daß im frischen Sekundärstadium anscheinend regelmäßig

eine Verschleppung des Syphilisvirus in die Meningen zustande kommt, und zwar auch ohne daß dieses sich an Liquorveränderungen anzeigt. Die Anlage der meningealen Infektion ist in den einzelnen Fällen hochgradig verschieden. Es ist jedoch nur eine kleine Minderzahl von Fällen, wo die meningeale Infektion bereits durch zufällige Anlage so ausgiebig ausfällt, daß sie von Anbeginn im Vordergrunde des Krankheitsverlaufes steht. In der Mehrzahl der Fälle wird sie provoziert durch die die Allgemeindurchseuchung einschränkenden Faktoren und zwar in erster Linie und hauptsächlich durch die spezifische Behandlung und in zweiter Hinsicht durch die Abwehrvorgänge. Bei den lange durchseuchten Kulturvölkern liegt ferner, wie ich an anderer Stelle ausführlich erörtert habe, häufig ein schon durch die spezifische Behandlung der Überträger abgeschwächtes Virus und dementsprechend auch eine geringere Allergie gegenüber dem syphilitischen Virus vor, durch die einmal die Quantität der meningealen Durchseuchung gefördert und zum anderen auch bei der latenten syphilitischen Meningitis im Spätstadium der Liquoreinbruch durch die degenerierte, aber nicht gummös verdickte Pia ins Parenchym und damit der Übergang der sekundärsyphilitischen Meningitis in Meningoencephalitis oder -myelitis begünstigt wird. Bei sehr vielen Individuen wird aber durch die unzureichend bleibende Therapie nicht nur die Entwicklung der meningealen Syphilis provoziert, worauf noch näher einzugehen ist, sondern auch die Anergie des Organismus nimmt bei hochgradiger und frühzeitiger Einschränkung durch die speziifsche Behandlung zu, bzw. wird erst angelegt, weil zum Zustandekommen kräftiger allergischer Reaktionen auch ein ausgiebiges und kräftiges Virus gehört. Nur bei einem Teil der Syphilitiker ist somit die Disposition zur Metalues angeerbter Natur, bei einem großen Teil wird sie erst durch die Therapie erzeugt. Letzteres ist beim Salvarsan natürlich in weit ausgiebigerem Maße und weit frühzeitiger der Fall als bei dem sehr viel träger einschränkenden Hg.

Weshalb durch die Therapie neben der Aortenlues besonders die meningeale Infektion provoziert wird, liegt, wie ich in verschiedenen Arbeiten ausgeführt habe, an der erschwerten therapeutischen Zugänglichkeit dieser beiden Lokalisationen. Schon in den frischen Stadien erweist sich die meningeale Oberfläche (siehe oben unter Neurorezidive!) als schwer zugänglich. Die hier vorhandene Infektion kann im besonderen im frischen Sekundärstadium schon außerordentlich schwer beeinflußbar, in einzelnen Fällen sogar unzugänglich sein. Die Zugänglichkeit erhält sich in diesem Stadium noch völlig proportional der Höhe der angewendeten Einzeldosierung, indem der Konzentrationsausgleich zwischen dem im Blut kreisenden Salvarsan und dem salvarsanfreien Liquor mit der Größe der Salvarsan-Einzeldosierung zunimmt. Da, wie bereits oben besprochen, dem Salvarsan keine eigentlich kumulative Wirkung zukommt, so spielt die Höhe der angewendeten Einzeldosierung bei der Bekämpfung wie bei der Behandlung der meningealen Syphilis stets eine wichtige Rolle. So ist z. B. bei den hohen Neosalvarsandosen des Schreiberschen Behandlungsplans nie eine restliche meningeale Infektion beobachtet worden. Das

gleiche ergibt sich auch aus den Lereddeschen Erfahrungen mit der gleichhohen Dosierung.

Abgesehen von der soeben geschilderten, in der anatomischen Anlage begründeten erschwerten therapeutischen Zugänglichkeit, die bei den einzelnen Individuen verschieden hochgradig ist, können sich bei dem weiteren Entwicklungsgange der meningealen Infektion, wenn es eben zur lokalen Entzündung kommt, noch weitere Hemmnisse der Salvarsanwirkung in der Pia entgegenstellen. Sie bestehen darin, daß sich der Liquor in das infiltrierte Gewebe Zugang verschafft und in steigendem Maße den Gewebssaft verwässert, wodurch die Wirkung des aus den Gefäßen austretenden Salvarsans um ein vielfaches herabgesetzt wird, bzw. ganz verloren geht. Hierdurch werden selbst die noch völlig latenten chronischen meningealen Entzündungsvorgänge für Kombinationsbehandlung immer mehr unzugänglich. Trotz mehrjähriger planmäßiger und intensiver Behandlung erweisen sich die Eiweiß- und Wassermann-Werte des Liquors als absolut hartnäckig. Eine definitive Assanierung des Liquors ist nur durch lokale (endolumbale) Salvarsanzufuhr möglich, deren Fortsetzung oft bis zu 2 Jahren notwendig ist.

Genau dieselben Erfahrungen ergaben sich auch bei allen klinischen Ausfällen am C.N.S., soweit sie meningeale Entzündungserscheinungen aufwiesen und nicht gummöser Natur waren.

Insbesondere sind es die metasyphilitischen Bildungen am C.N.S., die sich der einseitigen Einwirkung der Hg-Salvarsanbehandlung vom Blute aus als sehr wenig zugänglich oder als völlig unzugänglich erweisen; bei ihnen ist die Liquordiffusion, wie ich es an anderer Stelle ausführlich erörtert habe, in mehr oder weniger ausgiebigem Maße durch die zerstörte Pia hindurch in das Nervenparenchym eingedrungen und hat hier unter starker Verwässerung des Gewebssaftes eine Meningoencephalitis, bzw. Meningomyelitis serosa (infectiosa) hervorgerufen, die einmal die Spirochäten in das parenchymatöse Gewebe ausschwemmt und hier gedeihen läßt und unter ihrer Beihilfe die Degeneration des Nervensystems herbeiführt.

Die Unheilbarkeit der Metalues hat demnach darin ihren Grund, daß einmal der Liquor vom Blute aus niemals derartig salvarsanisiert werden kann, daß dadurch die an der meningealen Oberfläche vorhandenen Spirochäten abgetötet werden können. Nur bei rein luetischen Bildungen, bei denen die Pia noch einen festen Abschluß gegen den Liquor bildet, können bei genügender Dosierung die in den oberflächlichsten Schichten der Pia vorhandenen Spirochäten von Salvarsan vernichtet werden. Zum anderen bewirkt, wie bereits ausgeführt, der salvarsanfrei bleibende Liquor nach seinem Eindringen in die Pia und in das Nervengewebe eine so ausgiebige und kontinuierliche Verwässerung des Gewebssaftes und des aus den Gefäßen austretenden Salvarsans, daß eine Beeinflussung der im Gewebe vorhandenen Spirochäten nicht zu erwarten steht. Nur im Grenzgebiet, d. h. nahe dem gesunden Gewebe, ist manchmal noch eine Einwirkung auf die Krankheitserreger und damit ein zeitweiliger Stillstand des Leidens erreichbar. Der weitere Fortschritt des Leidens ist jedoch nicht zu verhindern, sobald die Liquordiffusion immer weiter vordringt.

Aus den kurz skizzierten Erfahrungen ergeben sich die Grundlagen für die verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten der durch die Syphilis hervorgerufenen Erkrankungen des C.N.S.

1. In den frischen Stadien der Syphilis ist ein großer Teil der vorkommenden meningealen Prozesse durch planmäßige und energische Hg-Salvarsankuren ausheilbar und zwar sowohl die latenten Veränderungen, die nur bei der Liquorkontrolle ersichtlich sind, wie auch die klinischen Ausfälle.

Bei diesen handelt es sich vornehmlich um die Neurorezidive, die sich bereits in der 5. Woche nach der ersten Kur, selten noch früher einstellen können. Neben den Affektionen an den einzelnen Hirnnerven und den epileptiformen Neurorezidiven gelangen in den frischen Stadien gelegentlich auch Ausfälle infolge zentraler Gefäßsyphilis (Halbseitenlähmungen) und ziemlich akut verlaufende Rückenmarksaffektionen zur Beobachtung. Bei wenigstens einem Drittel dieser verschiedenartigen Ausfälle führt jedoch die Allgemeinbehandlung nicht zu einem befriedigenden Erfolg, insofern die Rückbildung der Störungen ungemein träge erfolgt. Oft erweisen sich auch die Liquorveränderungen als sehr hartnäckig oder auch als nicht mehr völlig rückbildungsfähig, während durch Kombination mit der endolumbalen Behandlung eine unvergleichlich schnellere Rückbildung der Ausfallserscheinungen, wie der Liquorveränderungen erreicht wird. Im allgemeinen hat es sich als praktisch erwiesen, Fälle mit mäßiger Vorbehandlung zunächst nur einer energischen Allgemeinbehandlung zu unterwerfen, und zwar nach Maßgabe des bereits oben angeführten Behandlungsplanes, und nur dann die endolumbale Salvarsanbehandlung mit heranzuziehen, wenn nach dem unbefriedigenden Erfolg in der Rückbildung des klinischen Ausfalls und des pathologischen Liquors eine unzureichende Salvarsaneinwirkung auf die meningeale Oberfläche zutage getreten ist. Bei allen energisch vorbehandelten und sogar noch in fortlaufender Behandlung befindlichen Fällen, wo sich noch unter der Kur — was gar nicht selten ist — klinische Ausfälle oder pathologische Liquores bemerkbar gemacht haben, hat sich jedoch die sofortige Kombination mit der endolumbalen Salvarsanbehandlung, wie an anderer Stelle ausführlicher berichtet, als unvermeidlich erwiesen.

2. In den mittleren Luesstadien, die zum größten Teil der Latenz angehören, begegnet man nach Hg-Behandlung zu wenigstens 40 Proz., nach ungenügender Salvarsanbehandlung zu wenigstens 60 Proz. pathologischen Liquores, von denen sich die leichteren Fälle (mit geringen Eiweiß- und Wassermannwerten) durch die alleinige Allgemeinbehandlung häufig noch assanieren lassen. Letzteres hat sich jedoch bei allen Fällen mit schweren Veränderungen aus den eben erörterten Gründen (besonders Liquordiffusionsvorgänge an der Pia) als unmöglich erwiesen. Sogar bei umsichtigster Durchführung der endolumbalen Salvarsanbehandlung in Kombination mit der Allgemeinbehandlung dauert es oft $1^1/_2$ bis 2 Jahre bis zu endgültiger Ausheilung des meningealen Prozesses. Letzterer ist aber in allen Fällen in sicherer Weise erreichbar, so daß wir in der Anwendung der endolumbalen Behandlung bei den latenten meningealen

Prozessen eine zuverlässige Handhabe zur Assanierung der Meningen und damit zur Prophylaxe der Metalues besitzen. Hier ist auch das Hauptanwendungsgebiet der endolumbalen Salvarsanbehandlung zu suchen, während sie bei der Metalues nur noch bedingungsweise verwendbar, bzw. lohnend ist. Oft begegnet man auch schweren hirnluetischen Affektionen und zwar basaler Natur, wie an der Konvexität, die sich in den mittleren oder auch erst in den Spätstadien eingestellt haben und auf alleinige Allgemeinbehandlung nur mangelhaft ansprechen, nach Aufnahme der endolumbalen Behandlung jedoch eine unverkennbare Wendung zum Besseren nehmen. Die Meningitis basilaris und oft auch die frischeren Fälle von Lues cerebrospinalis sind ein äußerst dankbares Objekt der endolumbalen Salvarsanbehandlung.

Das gilt auch von den Fällen mit cerebraler Gefäßsyphilis, die mit mehr oder weniger ausgedehnten meningealen Prozessen kompliziert sind. Hier hören die Krampfanfälle, die trotz vieler energischer Allgemeinkuren immer wiedergekehrt sind, sehr schnell auf. Die dauerhafte Assanierung der Meningen kann hier jedoch zwei Jahre und länger erfordern.

Die Behandlung der Metalues.

Die spezifische Behandlung der metaluetischen Affektionen war wegen des völligen Mißerfolges der Hg-Behandlung viele Jahre ganz in Mißkredit geraten. Auch die auf das Salvarsan gesetzten Hoffnungen sind nicht in dem erwarteten Maße in Erfüllung gegangen, weshalb sich die therapeutischen Versuche auch nach einer anderen Richtung (der Immunotherapie) hinwendeten.

Nach den obigen Ausführungen über den Liquoreinbruch durch die funktionell zerstörte Pia ins Nervenparenchym kann indessen die Allgemeinbehandlung im metaluetischen Krankheitsgebiet keine radikale Einwirkung auf die hier vorhandenen Krankheitserreger mehr erreichen; dies wäre nur dann möglich, wenn die destruierte Pia an den Liquoreinbruchstellen wieder schlußfähig gemacht werden könnte. Da letzteres jedoch außer dem Bereich jeder Möglichkeit liegt, so wurden zwei andere Wege beschritten, um dem metaluetischen Infektionsherd entgegen zu treten. Der eine ist die von Wagner v. Jauregg empfohlene Immunotherapie (mit Tuberkulin, Vaccineurin oder anderen Infektionsstoffen, wie Malaria und Recurrens); er beruht auf der gelegentlichen Beobachtung von Besserung von Metalues infolge Überstehens schwerer fieberhafter Infektionskrankheiten. Es liegt nahe die Wirkung dieser therapeutischen Bestrebungen darauf zurückzuführen, daß die gegen die interkurrenten Infektionen losgerissenen Zellrezeptoren von gegen Syphilis überempfindlichen Zellen abstammen und daher auch gegen die Spirochäten eine schädigende Wirkung enthalten.

So verlockend dieser Gedanke ist, den ich auch selbst bereits vor dem Kriege längere Zeit nachgegangen bin, so steht der praktischen Verwirklichung doch zweierlei im Wege. Einmal dürfte es im allgemeinen äußerst selten sein, daß ein durch die Liquordiffusion (d. h. Meningoencephalitis serosa) degeneriertes Gewebe noch eine vitale Reaktion herzugeben ver-

mag. Zum anderen erweisen gerade die Marine-Erfahrungen bei den vielfach mit Malaria durchseuchten Syphilitikern, bei denen besonders letztere immer wieder als angebliche Ursache der Metalues in den D. B.-Protokollen eine führende Rolle spielt, daß die Malaria bereits in den vorklinischen Stadien der syphilitischen Meningitis den Verlauf des Leidens nicht mehr aufzuhalten vermag. Des weiteren haben auch die Erfahrungen mit der schweren Grippe-Epidemie nur einen ungünstigen, d. h. die Abwehrreaktion des Organismus schwächenden Einfluß bei dem weiteren Entwicklungsgange aller meningealen Prozesse erkennen lassen.

Der zweite Weg ist der der kombinierten Behandlung, d. h. Allgemeinbehandlung mit Hg und Salvarsan und daneben endolumbale Behandlung, die sich in ihrer Wirkung am Krankheitsherd entgegenkommen, wie ich es ausführlich an anderer Stelle beschrieben habe. Für den Erfolg der Behandlung ist es von ausschlaggebender Bedeutung, wieweit sich diese beiden Behandlungsmethoden (Allgemeinbehandlung und endolumbale Behandlung) am Krankheitsherd begegnen. In der Mehrzahl der Fälle wird jedoch zwischen beiden eine ungenügend beeinflußte Krankheitszone bleiben, so daß ohne eine fortlaufende Behandlung mit neuen Schüben und Verschlimmerungen des Leidens zu rechnen ist.

Die Behandlung der Tabes.

Was zunächst die Tabes anbelangt, so steht es außer jeglichem Zweifel, daß man auch mit der intravenösen Salvarsanbehandlung erhebliche Besserungen der Beschwerden und Ausfallerscheinungen erzielen kann, und zwar selbst noch in sehr weit fortgeschrittenen Fällen. Die Erfolge werden jedoch durch eine gleichzeitige endolumbale Behandlung sehr viel ausgiebiger und dauerhafter. Je frischer der Fall, um so größer sind die Aussichten durch eine $1^1/_2$ bis 2jährige planmäßige Durchbehandlung noch einen völligen Stillstand des Leidens zu erzielen. Je älter der Fall, um so schwieriger gestaltet sich die Durchführung der endolumbalen Behandlung wegen der bereits bei kleiner Dosierung von ca. $^1/_3$ mg auf 70 bis 80 ccm Liquor eintretenden Irritationserscheinungen, die sich in sehr heftigen Schmerzanfällen und Krisen äußern können. Die Irritabilität des tabischen Prozesses richtet sich natürlich in erster Linie nach dem Umfange der destruierten pialen Oberfläche an den hinteren Wurzeln und eventuell auch am Rückenmark selbst (Pseudotabes) und zum anderen auch nach dem Fortschritt der Strangdegeneration, weil mit Zunahme dieser beiden Faktoren das Eindringen des endolumbal einverleibten Salvarsans gefördert wird. Bei stationären Fällen mit nur geringen und in seltenen Anfällen auftretenden Beschwerden kann von jeder spezifischen Therapie außer Jodzufuhr abgesehen werden. Alle fortgeschrittenen und schweren Fälle sollen jedoch möglichst frühzeitig in kombinierte Behandlung genommen werden. Zur Abstumpfung und Beseitigung der Schmerzanfälle leistet die endolumbale Salvarsanbehandlung geradezu Hervorragendes. Da jedoch vereinzelte Fälle auf endolumbale Behandlung zu heftige Irritationserscheinungen, wenn auch nur vorübergehender Art be-

kommen, so muß die Behandlungsfähigkeit durch einen therapeutischen Versuch mit kleiner Dosierung ($^1/_3$ mg auf 70 bis 80 ccm Liquor) geklärt werden.

Bei sehr schweren und lange bestehenden Fällen ist auch die Durchführung der intravenösen Salvarsankuren mit der oben angeführten Einzeldosierung gelegentlich nicht mehr möglich. Die erträgliche Höchstdosis ist manchmal nur Dos. II, so daß ein vorsichtiges Einschleichen mit der Behandlung in allen älteren fortgeschrittenen Fällen anzuraten ist.

Am schwierigsten ist die Durchführung der endolumbalen Behandlung bei Tabesfällen mit schweren Liquorveränderungen, die auf eine in Vorbereitung befindliche Paralyse hinweisen. Um die hier vorhandenen cerebralen Herde hinreichend beeinflussen zu können, muß die endolumbale Dosierung allmählich auf die cerebrale Mindestdosis (1 bis 1,2 mg) gebracht werden, wodurch meist recht erhebliche Anforderungen an die Patienten gestellt werden (heftige Schmerzanfälle 24 bis 36 Stunden nach der Behandlung). Wo die endolumbale Behandlung nicht mehr durchführbar ist, tritt späterhin Paralyse hinzu. Hier ist nicht eine einzige Beobachtung vorhanden, wonach dieser Ausgang nach alleiniger intravenöser Salvarsanbehandlung ausgeblieben wäre.

Die gleichen Erfahrungen hinsichtlich der Irritabilität des Rückenmarks ergeben sich naturgemäß unter der endolumbalen Behandlung der inzipienten Taboparalysefälle. Auch hier kann man nur bei besonders günstiger Lokalisation der Tabes (Hals-, oberes Dorsalmark und oberes Lumbalmark) gelegentlich noch cerebrale Dosen bei der endolumbalen Behandlung zur Anwendung bringen. Natürlich ist ein vorsichtiges Einschleichen bei der endolumbalen Dosierung und eine langsame Steigerung der endolumbalen Dosen dringend notwendig, weil sonst eine wesentliche Verschlechterung des tabischen Krankheitsbildes hervorgerufen wird.

Die Behandlung der Paralyse.

Eine spezifische Behandlung kommt nur für inzipiente Fälle mit nicht zu erheblicher Krankheitsoberfläche in Betracht. Von Immunotherapie ist wegen der hochgradigen Stoffwechselstörung des Nervengewebes infolge der Liquordiffusion — der sogenannten primären Degeneration — nichts Wesentliches zu erwarten. Auch die Wirkung der intravenösen Salvarsanbehandlung bringt nur kurzdauernde Remissionen. Bei gleichzeitiger endolumbaler Salvarsanbehandlung und Innehaltung der neuerlichen technischen Fortschritte können jedoch sehr weitgehende Remissionen und ein vieljähriger stationärer Verlauf bei fast allen inzipienten Fällen mit relativ beschränkter Krankheitsoberfläche erzielt werden. Über die therapeutischen Aussichten und die Technik der Behandlung ist an anderer Stelle ausführlich berichtet worden. (Die Syphilis des C.N.S. im Verlage von Julius Springer (Berlin.)

VIII. Die experimentelle Masernübertragung.

Eine geschichtliche und kritische Studie.

Von

Heinz Zeiss-Hamburg *).

> Um die Geschichte der Wissenschaften aufzuklären, um den Gang derselben genau kennen zu lernen, pflegt man sich sorgfältig nach ihren ersten Anfängen zu erkundigen; man bemüht sich, zu forschen: wer zuerst irgendeinem Gegenstand seine Aufmerksamkeit zugewendet, wie er sich dabei benommen, wo und zu welcher Zeit man zuerst gewisse Erscheinungen in Betracht gezogen, dergestalt, daß von Gedanke zu Gedanken neue Ansichten sich hervorgetan, welche, durch Anwendung allgemein bestätigt, endlich die Epoche bezeichnen, worin das, was wir eine Entdeckung, eine Erfindung nennen, unbezweifelt zutage kommen — eine Erörterung, welche den mannigfachsten Anlaß gibt, die menschlichen Geisteskräfte zu kennen und zu schätzen.
>
> Goethe, Geschichte meines botanischen Studiums (1817).

Inhalt.

Literatur.

A. Einleitung.

1. Brinckmann, Joh. Peter, Beyträge zu einer neuen Theorie der Gärungen. Düsseldorf, Cleve u. Leipzig 1774. VIII u. 176 S. 8°. (Univers.-Bibl. Göttingen, Chem. II. 7403.)

---

*) Aus dem Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten.

2. Efferts, Matlazahuatl oder Typhus indicus. Janus. 21. 1916. S. 248.
3. — Vergleichende Pathologie der Infektionskrankheiten. Ebenda. 24. 1920. S. 1.
4. Engelsmann, Die Schutzimpfung bei der Pest. Vierteljahrsschr. f. ger. Med. u. öffentl. Sanit.-Wesen. 3. Folge. 52. 1916. S. 98 u. 244.
5. Esch, I. Über Masern in der Gestationsperiode, und II. Über Masern bei Neugeborenen (mit Erörterungen der Frage der Infektion und der Immunität). Zentralbl. f. Gynäk. 42. 1918. S. 105.
6. Fossel, Geschichte der epidemischen Krankheiten in Puschmanns Handbuch d. Geschichte d. Med. 2. 1903. S. 736. (Scharlach, Masern, Röteln, S. 856.)
7. Friedberger, Zur Frage der Typhus- und Choleraschutzimpfung. 1. Mitteilung und 7. Nachtrag. Zeitschr. f. Immunit.-Forsch. u. exper. Therap. 28. 1919. S. 119 u. 517.
8. Haeser, Lehrb. d. Gesch. d. Med. u. d. epidem. Krankh. 3. (letzte) Bearbeitung. Jena 1875—81.
9. Hectoen, Experimental Measles. Journ. of infect. dis. 2. 1905. S. 238.
10. Hirsch, Handb. d. histor.-geogr. Path. 2. Bearbeitung. 1881. I. Die allgem. akuten Infektionskrankheiten.
11. Jahn, Über die Wiedereinführung der Anzeigepflicht bei Masern. Wiener klin. Wochenschr. 1920. Nr. 13. S. 263.
12. Jefferys und Maxwell, Diseases of China, including Formosa and Korea. Philadelphia 1910. S. 272/73.
13. Juergens, Infektionskrankheiten. Fachbücher f. Ärzte. 6. Berlin 1920.
14. v. Jürgensen, Masern. Wien 1895. 2. Aufl. bearb. v. C. v. Pirquet 1911.
15. Neuburger, Die Vorgeschichte der antitoxischen Therapie der akuten Infektionskrankheiten. Stuttgart 1910.
16. v. Pirquet, Neuere Erfahrungen über Masern. Jahreskurse f. ärztl. Fortbild. 2. Jahrg. 1911. Heft 10.
17. Poleck, Epidemiologische Betrachtungen über eine schwere und ausgebreitete masernartige Epidemie in der deutschen Kolonie Samoa im Jahre 1911. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 20. 1916. S. 345.
18. Reid, Wind measles or Chinese measles. China Med. Journ. 4. S. 55.
19. Rocha-Lima, Die Ätiologie des Fleckfiebers. Ergebn. d. allgem. Path. u. path. Anat. v. Lubarsch u. Ostertag. 19. Jahrg. 1. Abt. 1919.
20. Rodenwaldt, Zur Frage der Chininresistenz der Plasmodien der menschlichen Malaria. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 23. 1919. S. 547.
21. Ruge, Kurzer Überblick über das Vorkommen der wichtigsten kosmopolitischen Krankheiten in den Tropen. In: Menses Handb. d. Tropenkrankh. 2. Aufl. 1914. 3. S. 641. (8. Masern. S. 650.)
22. Sticker, Abhandlungen aus der Seuchengeschichte und Seuchenlehre. 1. Die Pest. Gießen 1908/10. 2. Die Cholera. Gießen 1912.
23. Süddeutsche Monatshefte, Hungersperre. Jahrg. 17. 1920.
24. Thomas, Masern in Ziemssens Handb. 2. Akute Infektionskrankheiten. 2. Teil. 1874. S. 27.
25. Wick, Morbilloid. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 18. 1914. S. 345.
26. Wolter, Die Hauptgrundgesetze der epidemiologischen Typhus- und Choleraforschung. München 1910.
27. — Die Entstehungsursachen der Kriegsseuchen, ihre Verhütung und Bekämpfung auf Grund der Kriegserfahrungen von 1870/71. München 1914.
28. Zeiss, Beitrag zur Fleckfieberschutzimpfung mit defibriniertem Blut. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 23. 1919. S. 403.

B. Die Immunisierungsversuche am Menschen.

a) Im 18. Jahrhundert.

1. Berlinische Sammlungen zur Beförderung der Arzneywissenschaft, der Naturgeschichte usw. 10 Bde. Berlin 1769 u. ff. (Univ.-Bibl. Göttingen. Phys.-Math. II. 1791.); 3. V. Stück. 1771. S. 581.

2. Boehme. Diss. Inaug. med. De nonnullis ad morbillorum insitionem spectandibus. 1766. (Preußische Staatsbibl. I a. 7761; Dissertationes medicae. Halae 1766/71.)

3. Burserius, J. Bapt. (de Kanilfeld), Institutionum Med. pract. quas auditoribus suis praelegebat. Leipzig 1787. 2. (Hamb. Stadtbibl. G. K. p. 188.)

4. Brown, Univ.-Bibl. Göttingen. Med. Miscell. 1415 c.

5. Cullen, First Lines of the Practice of Physic. for the Use of Students in the University of Edinburgh. Second edition, corrected. 1 u. 2. 1778 u. 1779. (Hamb. Stadtbibl. G. K. p. 186.)

6. — Anfangsgründe der praktischen Arzneykunst. 2. Ausg. Nach der 4. engl. Ausg. übers. Leipzig 1789. 2. S. 94, Fußnote. (Univ.-Bibl. Kiel. Therap. 953.)

7. — Zit. nach Hectoen, S. 242; Darwin, Zoonomia. 2. 1796. S. 243.

8. Eller. Observationes de cognoscendis et curandis morbis, praesertim acutis. (Regiomonti et Lipsiae) 1762. (Univ.-Bibl. Kiel. Med. pract. 970.)

9. — „The Gentleman's Magazine and historical Chronicle Vol. XXVIII for the year MLCCLVIII, S. 285. (Hamburger Stadtbibl. B. III. p. 20.)

10. — Ebenda. Vol. XXXVII. April 1767.

11. Home, Medical Facts and Experiments. London and Edinburg 1759. VIII u. 288 S. in 8⁰. Über Masern, S. 253 bis 288. (Univ.-Bibl. Göttingen. Med. pract. 1238 a.) [Ausfürliche Besprechung in: Commentarii de rebus in scientia naturali et medicina gestis. B. IX, Part I. Lipsiae 1760. S. 504/6. (Univ.-Bibl. Kiel. Naturw. I'381); ferner in: D. R. A. Vogels Neue Med. Bibl. Göttingen. B. 5. 1762, S. 219/31. (Univ.-Bibl. Kiel Med. Misc. 292)].

12. — Principia medicinae. Editio sec. Edinburgi 1762. XII u. 316 S. Über Masern: Sect. VIII Morbilli. S. 184 bis 186. (Hamburger Stadtbibl. G. B. p. 210.)

13. Klebs, A. C., Bibliography of Variolation. — Privatdruck.

14. — The historical evolution of variolation. Bull. Johns Hopkins Hosp. 24. 1912. S. 69.

15. — Die Variolation im 18. Jahrhundert. (7. Heft z. historischen Biologie der Krankheitserreger.) Gießen 1914.

16. Monro, De venis lymphaticis valvulosis et de earum in primiis origine. 1757. (Univ.-Bibl. Kiel M. V. 450.)

17. Rosen von Rosenstein, Anweisung zur Kenntnis und Kur der Kinderkrankheiteiten. Aus d. Schwedischen übersetzt u. mit Anmerk. erläutert v. J. A. Murray. 4. Aufl. Göttingen 1781. S. 322. (Hamburger Stadtbibl. C. K. p. 338.) Ferner: Hus-curer för Barn-siukdomar: Om Mässling. In B. A. Vogels Neue Med. Bibliothek. 5. Göttingen 1764. S. 122 bis 130 u. ebenda S. 300 bis 336 Auszug aus Rosensteins Lehrbuch.

18. Spry, De variolis ac morbilis iisque inoculandis 1768, nach Hectoen. S. 241.

19. Stewart, zit. nach Hectoen, S. 246, Practical treatise on the diseases of children. 1844. S. 416.

20. Sudhoff, Johann Peter Brinckmann. Ein niederrheinischer Arzt im 18. Jahrhundert. Beiträge zur Geschichte des Niederrheins. (Düsseldorfer Geschichtsverein.) 17. 1902.

21. Tissot, Avis au peuple sur sa santé ou Traité des Maladies les plus fréquentes. Nouv. ed., suivant la copie de Paris à Liège 1763. (Hamburger Stadtbibl. G. F. S. 112.)

22. Vogel, R. A., Academicae praelectiones de cognoscendis et curandis praecipuis corporis humanis affectibus. Göttingen 1772. S. 99. § 135. (Preuß. Staatsbibl. Jd. 7450.)

23. — S. G., Handb. d. prakt. Arzneywissensch. zum Gebrauch f. angehende Ärzte. 2. Ausg. Stendal 1795. 3. Teil: 1788, § 65. S. 216 bis 219. (Preuß. Staatsbibl. Jd. 7680⁴.)

b) Im 19. und 20. Jahrhundert.

1. Albers, Die Überimpfung der Masern. Journal der Chirurg. u. Augenheilk., hrsg. v. Graefe u. Walther. **21**. 1834. S. 541. (Preuß. Staatsbibl. Berlin I/4265.) Ferner Referat in Schmidts Jahrbüchern. **9**. 1836. S. 290.
2. Buffalini, Sull' epidemia di Morbillo, che ha dominato in Sienna dall Gennaio fin presso la melà di Giugno 1869. — Revista Scientifica della R. Academia de Fisiocritici. Anno I, Fasc. II, Settembre 1869, Sienna. S. 111 bis 126. (Als Referat von Ullersperger im Journ. f. Kinderkrankh. **56**. 1871. S. 282: Die Masernepidemie von Sienna vom Januar bis Mitte Juni 1869.)
3. Degkwitz, Über Versuche mit Masernrekonvaleszentenserum. Zeitschr. f. Kinderheilk. **25**. 1920. S. 134.
4. Herrmann, Immunisation against measles. — Arch. of Pediatrics. **32**. 1915. S. 503; ferner kurzer Auszug in Med. Record. **18**. 1915. S. 752 unter Society Reports: Med. Society of the State of New-York 109th Annual Meeting, held in Buffalo, April 26./29. **1915**. Sect. of Pediatrics.
5. Hufeland, System der praktischen Heilkunde. **2**. 1805. 2. Abt. S. 166.
6. Katona, Nachricht von einer im großen erfolgreich vorgenommenen Impfung der Masern, während einer epidemischen Verbreitung derselben. Österreich. med. Wochenschr. 1842. S. 1.
7. Mc. Girr, Northwest Med. and Surg. Journ. **7**. 1850/51. S. 434.
8. v. Mayr, Beobachtungen über Masern, ihre Komplikationen, Nachkrankheiten und epidemische Verbreitung. Zeitschr. d. K. K. Gesellsch. zu Wien. **1**. 8. Jahrg. 1852. S. 6.
9. Nicolle und Conseil, (nach Richardson und Connor). Bull. Soc. Med. Hôp. Paris. **12**. April 1918.
10. Richardson und Connor, Immunization against measles. Journ. of Amer. Med. Ass. **72**. 1919. S. 1046.
11. Speranza, Storia del morbillo epidemico della provincia di Mantova, nell' anno 1822. Arguinto un giudizio med.-legale sopra imputazione d'Infanticidio. Parma 1824.
12. — Glückliche Inokulation der Masern. Journ. d. prakt. Heilk., hrsg. v. Hufeland u. Osann. **64**. 1827. **4**. Stück. April, S. 124 (des neuen Journ. d. prakt. Arzneykunde und Wundarzneykunst. **57**). (Göttingen, Univ. Bibl. Med. Ephem. 177).
13. Themmen, Diss. med. Inaug. histor. epidem. morbillosae Groningae, anno 1816, observ., exhibens 1817. Univ.-Bibl. Groningen K y V 4/2.
14. Thomassen à Thuessink, Abhandlungen über die Masern. (Aus d. Holländ. übersetzt von Dr. Doden.) Göttingen 1830. Preuß. Staatsbibl., Berlin K. p. 112.
15. Thompson, Inoculation with suggestions for its further application in medicine, especially in mitigating the severity of measles. Glasgow, Med. Journ. **33**. 1890. S. 428.
16. Willan, Die Hautkrankheiten und ihre Behandlung systematisch beschrieben von Robert Willan. Aus d. Engl. übersetzt und mit Anmerkungen begleitet von Fr. C. Friese. **1**. Hauptteil. Mit 33 Kupfern. Breslau 1816. (Hamburger Stadtbibliothek G. K. I. p. 372.)

c) Zusammenfassung.

1. Bohn in Gerhardts Handb. d. Kinderkrankheiten. 2. 1877. S. 316.
2. Good, The Study of Medicine, VIII. 4th Am. edit. 1828. **8**. S. 34.
3. Holst, Med.-chirurg. Zeitung 1811, S. 205.
4. Jochman, Pocken und Vaccinationslehre. Wien und Leipzig 1913.
5. Joerg, Handb. zum Erkennen und Heilen der Kinderkrankheiten nebst der Physiologie u. Psychologie u. diätetischen Behandlung des Kindes. Leipzig S. 895, § 916. 1836. 2. Aufl. (Kiel, Univ.-Bibl. Med. prakt. 1035.)
6. Reese, Trans. Med. Assoc. Alabama. **33**. 1880. S. 396.

C. Die wissenschaftlichen Übertragungsversuche.

a) Auf kleine Säugetiere.

1. Behla, Der Erreger der Klauen- und Maulseuche nebst Bemerkungen über die akuten Exantheme beim Menschen. Zentralbl. f. Bakteriol. **13**. 1893. S. 50 u. 87.
2. — Über das Vorkommen von Masern bei Tieren. Ebenda **20**. 1896. S. 561.
3. Geissler, Klinisch-experimentelle Untersuchungen über die Übertragbarkeit der Masern auf kleinere Haustiere. Diss. Bern 1903. (Aus d. klin. Labor. d. kgl. Tierärztlichen Hochschule zu Dresden.)
4. Goetze, Über Masernexanthem und Masernübertragung. Jahrb. f. Kinderheilk. **76**. 1912. S. 205.
5. Hlava, O Přenosnosti spalniček. Časopis lékařuv českých. **54**. 1915. S. 1178.
6. Josias, Recherches expér. sur la transmissibilité de la Rougeole aux animaux. La Médecine mod. **9**. 1898. S. 153 (nach Deutsche tierärztl. Wochenschr. **28**. 1892. S. 246).
7. Jurgelunas, Zur Frage der exper. Masern. Zentralbl. f. Bakteriol. Orig. I. **72**. 1914. S. 483.
8. King, Measles and mice (does the microbe of measles come from mous ?). Wash. Med. Ann. **9**. 1910. S. 49 (nach Monatsschr. f. Kinderheilk. 1910. S. 177).
9. Krautheim, Masernexanthem bei Schweinen. Wochenschr. f. Tierheilk. u. Viehzucht, hrsg. v. Goering. 36. Jahrg. 1892. S. 438.
10. Schindelka, Handb. d. tierärztl. Chirurgie u. Geburtshilfe von Bayer und Froehner. **6**. Hautkrankheiten. 1903. S. 107.
11. Uhlenhuth und Fromme, Über das Vorkommen des Erregers der ansteckenden Gelbsucht (Spiroch. icterog.) bei frei lebenden Berliner Ratten. Med. Klin. Nr. **51**. 1919. S. 1301.
12. Winkler, Masern. Wochenschr. f. Tierheilk. u. Viehzucht, hrsg. v. Goering. 36. Jahrg. 1892. S. 162.

b) Auf kleinere und menschenähnliche Affen.

1. Anderson und Goldberger, Experimental measles in the monkey: a preliminary note. Publ. Health Rep. **26**. 1911. S. 847.
2. — Experimental measles in the monkey, supplemental note. Ebenda S. 887.
3. — The Period of infectivity of the blood in measles. Journ. of Amer. Med. Ass. **57**. 1911. S. 113.
4. — The nature of the virus of measles. Ebenda S. 971.
5. Berlinische Sammlungen, Betrachtungen aus einem Briefe des Herrn Paulet von einem Affen, der die Masern oder Röteln bekommen (aus der Gazette salutaire). **5**. 2. Stück, 1773. S. 174.
6. Chavigny, Bull. Med. Nr. 29. 1898. S. 334 (nach Goldberger und Anderson, l. c. **8**. S. 476).
7. Ehrlich, Über athreptische Funktionen. Beitr. z. exper. Pathol. u. Chemother. S. 50. Leipzig 1909.
8. Goldberger und Anderson, An experim. demonstration of the presence of the virus of measles in the mixed buccal and nasal secretions. Journ. of Amer. Med. Assoc. **57**. 1911. S. 476.
9. Gruenbaum, Some experiments on Enteritica, Scarlet Fever and Measles in the Chimpanzee. Brit. med. Journ. 1904. I. S. 817.
10. Hectoen und Eggers, Experimental measles in the monkey with special reference to the leukocytes. Journ. of Amer. Med. Assoc. **57**. 1911. S. 1835.
11. Hlava, Kurze Berichterstattung im Zentralbl. f. Bakteriol. Ref. I. **63**. 1915. S. 270. (Vgl. C. a. 5.)
12. Lucas und Prizer, An experimental study of measles in monkeys. Journ. of Med. Research. **26**. 1912. S. 181.

13. Nicolle und Conseil, Reproduction expérimentale de la Rougeole chez le bonnet chinois. (Virulence du sang des Malades 24 h. avant le début de l'éruption.) Arch. Inst. Pasteur, Tunis 1912, S. 32. Compt. rend. Ac. Sc. **153**. 1911. S. 150.
14. Sellards und Wentworth, Insusceptibility of monkeys to Inoculation with blood from measles Patients. Bull. of the Johns Hopkins Hosp. **30**. 1919. S. 57.
15. Sellards, The Reaction of Monkeys to the Inoculation of Measles Blood. Bull. of the Johns Hopkins Hosp. **30**. 1919. S. 311.
16. Tunicliff, Observations on the Phagocytic Activity of the Leukocytes in Measles. Journ. of infect. dis. **11**. 1912. S. 474.

c) Auf den Menschen.

1. Michael, Durch zufällige Inokulation entstandener Masernfall mit hervorragender Beteiligung des infizierten rechten Armes. Monatshefte f. prakt Dermatol. **6**. 1887. S. 339, mit einer bunten Tafel.
2. Sellards, Insusceptibility of Man to Inoculation with Blood from Measles Patients. Bull. of the Johns Hopkins Hospital. **30**. 1919. S. 257.

D. Übersicht über die bisher gefundenen, als Masernerreger erklärten Mikroorganismen.

a) Pflanzlich-bakterieller Natur.

1. Arsamaskoff, Jurgelunas l. c. S. 484. Zur Klinik und Bakteriologie der Masern. Ref. Zentralbl. f. Bakteriol. **25**. 1899. S. 831.
2. Le Bel, Sur un vibrion observé pendant la rougeole. Compt. rend. Ac. Sc. **96**. 1883. S. 68.
3. Borini, Bakteriologische Untersuchungen über den Morbillus. Zentralbl. f. Bakteriol. Orig. I. Abt. **40**. 1905. S. 194.
4. Canon und Pielicke, Über einen Bacillus im Blute von Masernkranken. Berliner klin. Wochenschr. Nr. 16. 1892. S. 377.
5. Canon, Fortschritte d. Med. **20**. 1902. S. 1065: er glaubt, daß es sekundäre Infektionen gewesen sind, die während einer schweren Influenzaepidemie und gleich nach dieser sich eingestellt haben.
6. — Die Bakteriologie des Blutes bei Infektionskrankheiten. Jena 1905. S. 102. 2. Abschnitt von oben und Fußnote.
7. Ciaccio, Beitrag zur pathologischen Anatomie und zur Mikrobiologie der Masern. Virchows Arch. **199**. 1910. S. 378.
8. Comba, nach Bericht in Jahrb. f. Kinderheilk. **55**. 1902. S. 109: Über die Bakteriologie der Masern. 4. italien. Pädiater-Kongreß in Florenz 1902.
9. Cornil und Babes, Nach E. Klebs, Die allgemeine Pathologie usw. **1**. Jena 1887. S. 340.
10. Coze und Feltz, Recherches cliniques et experimentales sur les maladies infectieuses, étudiées spécialement au point de vue de l'état du sang et de la présence des ferments. Paris 1872. (Nach Schmidts Jahrb. **154**. 1872. S. 240.)
11. Czaikowski, Über die Mikroorganismen der Masern. Zentralbl. f. Bakteriol. **18**. 1895. S. 517.
12. Fenoglio l. c. 8.
13. Giarré und Piechi, Di un bacillo isolato della secrezione conjunctivale e bronchiale di diversi bambini morbillosi. Academia medico Fisica Fiorentina, 30. Mai 1900. Nach Bericht in Jahrb. f. Kinderheilk. **52**. 1900. S. 890.
14. Gundobini, nach Kolle-Wassermann, Handb. d. path. Mikroorg. 2. Aufl. **8**. Kap. VIII: Hartoch und Schürmann, 1913. S. 464.
15. Hallier, Die pflanzlichen Parasiten des menschlichen Körpers. Arch. f. Derm. u. Syphilis. **1**. 1869. S. 42.

16. Hallier. Die Parasiten der Infektionskrankheiten. Zeitschr. f. Paras.-Kunde. **1.** 1869. S. 117 (S. 178 auf Masern bezüglich).
17. Hlava, Über Blutbefunde bei Morbillen. Bull. intern. Ac. Sc. de Bohême. **15.** 1910.
18. Iwanow: Jurgelunas l. c. S. 488. Die Bakteriologie der Masern. Diss. Moskau, 1908.
19. Kisskalt, Geschichte d. epidem. Forschungen (in: Lehrb. d. Mikrobiol. von Friedberger und Pfeiffer, **1.** Jena 1919).
20. Klebs, E., Verhandl. d. Physikal.-Med. Gesellsch. in Würzburg. Neue Folge, **6.** 1874. Heft 1 u. 2. Sitzungsber. VII vom 25. I. 1873.
21. Klotzsch, Untersuchungen über die Natur der Gärungserscheinungen. Zeitschr. f. Parasitenk. **1.** 1869. S. 239 (S. 275 Züchtungsversuche aus Masernschuppen vom 13. Krankheitstage, Ergebnis sind „Schwärmsporen").
22. Lesage, Note sur la rougeole. Compt. rend. de la Soc. de Biol. **52**. 1900. S. 203.
23. Loewy, Experimentelle und klinische Beiträge zum Fleckfieber. Wiener klin. Wochenschr. Nr. 18. 1919. S. 477.
24. Mach, E., Erkenntnis und Irrtum. Skizzen zur Psychologie der Forschung. 3. Aufl. Leipzig 1917.
25. The Medical and Surgical history of the War of the Rebellion. Part III, **1.** Washington 1888, Medical History. Measles S. 649.
26. Menschikow, Zur Bakteriologie der Masern. Nach Zentralbl. f. Bakteriol. Ref. **37.** 1905. S. 490.
27. van Niessen, Der Masernbacillus. Arch. f. Derm. u. Syph. **60.** 1902. S. 429.
28. Pina und Mariani, Studio bacteriologico sulle squame dei morbillosi. Giornale della Reale Società Italiana di Igiene. Nach Jahrb. f. Kinderheilk. **53.** 1901.
29. Pomjalowsky, Das Masernbakterium und das Anti-Masernserum (nach Jurgelunas l. c. S. 488).
30. Salisbury, Masernähnlicher Hautausschlag erzeugt durch einen auf vermoderndem Stroh entwickelten Pilz. Americ. Journ. of Med. Sc. **37.** 1863 (nach Schmidts Jahrb. **121.** 1864. S. 49).
31. Sellards, The Occurence of the Pfeiffer bacillus in Measles. Bull. of the Johns Hopkins Hospital. **30.** 1919. S. 331.
32. Tunicliff und Brown, Immune reactions with diplococci isolated from measles and rubella. Journ. of infect. dis. **23.** 1918. S. 572. (Nach Bull. Past. **17.** 1919. S. 261.)
33. Tunicliff, Agglutination in measles. Journ. of infect. dis. **24.** 1919. S. 77. (Nach Bericht in Bull. Past. **17.** 1919. S. 261.)
34. — On the bacteria in the sputum in measles. Journ. of infect. dis. **34.** 1919. S. 181 (nach Bericht in Bull. Past. **17.** 1919. S. 252.)
35. Vogl, Über die pathogenetische Bedeutung der kleinsten Organismen bei Infektionskrankheiten. Arch. f. Dermat. u. Syphilis. **2.** 1870. S. 393.
36. Zlatogoroff, Zur Mikrobiologie der Masern. Zentralbl. f. Bakteriol. Orig. I. Abt. **37.** 1904. S. 249.

b) Protozoischer Natur.

1. Doehle, Vorl. Mitteil. Über Blutbefunde bei Masern. Zentralbl. f. allg. Path. u. path. Anat. **3.** 1892. S. 150.
2. — Zur Ätiologie von Masern, Pocken, Scharlach, Syphilis. Zentralbl. f. Bakteriol. **12.** 1892. S. 906.
3. — Über Blutbefunde bei Syphilis, Masern und Pocken. Med. Klin. Nr. 24. 1905.
4. Field, Studies on the etiology of measles. Proceed. of the New York pathol. Soc. **4.** 1904 (nach Bericht in Bull. Pasteur **3.** 1905. S. 711).
5. — On the presence of certain bodies in the skin and blister from scarlet fever and measles. Journ. of exper. Med. **7.** S. 343 (nach Bericht in Bull. Pasteur **3.** 1905. S. 892).
6. Hlava, O Nálezů Protozoovitých Cizopasniků V Krui. Sitzungsber. d. tschech. Franz-Josephs-Akademie. **19.** 1910.

7. Mallory, Scarlet Fever. Protozoonlike bodies found in four cases. Journ. of med. research. 10. 1903/4. S. 483.
8. — Cylasterion scarlatinae. Ebenda 13. 1905. S. 427.
9. — s. Prowazeks Handb. d. path. Protozoen. 1. S. 155 Notiz von v. Prowazek über Scharlach.
10. Paschen, Vergleichende Untersuch. von Varicellen, Variola, Scharlach, Masern und Röteln. Deutsche med. Wochenschr. Nr. 24. 1917. S. 746.
11. Rosenberger, Neue Studien über Masern. Proceed. of the Path. Soc. of Philadelphia. 5. 1906 (zit. nach Juergensen-Pirquet, S. 21).
12. Ross, Cell-inclusions on scarlet-fever and measles. A suggestion for the preventive treatment of these diseases. Journ. stat. med. 22. 1914. S. 94. (Nach Bericht in Folia haemat., Zentralorgan, 16. 1914. S. 274.)

A. Einleitung.

Der Krieg hat die Anwendung einer vorbeugenden medizinisch-ärztlichen Maßnahme mit sich gebracht, wie man sie nie geahnt, für möglich und für notwendig gehalten hätte: der prophylaktischen Impfung gegen Infektionskrankheiten, den Typhus, die Cholera, die Ruhr, das Fleckfieber. Die Impfung von Millionen und Abermillionen von Menschen gegen die beiden ersten Seuchen haben ein Tatsachenmaterial von Beobachtungen zusammengetragen, das, wenn erst alle Unterlagen und Urteile über Erfolg und Versagen von unserer und der feindlichen Seite übersichtlich vorliegen, eine Möglichkeit bieten wird, zu untersuchen, ob es dem Menschen tatsächlich gelungen sein sollte, Epidemien in den Arm zu fallen. Es ist verfrüht, wenn bereits heute (z. B. von Friedberger[7]) versucht wird, prophylaktische Impfmaßnahmen als wirkungslos hinzustellen, bzw. dartun zu wollen, als ob es bis jetzt bereits klar sei, Thypus und Cholera hätten auch ohne Impfung eine Rückwärtsbewegung angetreten. Die Zahlen Friedbergers sind zur Beurteilung dieses riesigen biologischen Experimentes noch viel zu klein, ganz abgesehen davon, daß bis dato eine Übersicht über den Verlauf der beiden Seuchen aus allen am Kriege beteiligten Ländern nicht vorliegt. Erst an Hand des noch zu erwartenden Stoffes wird eine einwandfreie Auswertung möglich sein. Wie dem Problem beizukommen ist, haben die zwei ausführlichen Arbeiten von Wolter[26, 27]) bewiesen, die in ihrer Art geradezu klassisch genannt zu werden verdienen. Sie bringen in einwandfreier Weise ein epidemiologisches Material, das nur immer wieder dem eingehendsten Studium empfohlen werden muß. Wenn wir auch nicht in allem dem Verfasser zustimmen können, so ist die klare Darstellung der epidemiologischen Gesetze, des Auf- und Abstieges der Epidemien, wie es Pettenkofer zuerst klar erkannte und wissenschaftlich zum Ausdruck brachte, ein biologisches Werk, dessen Seiten eine lebendige und eindringliche Sprache reden. Denn in diesen Gesetzen liegt die Tatsache der Virulenzsteigerung und Virulenzabnahme der Seuchenerreger offen und zahlenmäßig zutage, das Problem aber verborgen.

Die Entdeckungen der bakteriellen und protozoischen Krankheits-

erreger, die Feststellung der Mikroorganismen der sogenannten Chlamydozoengruppe, haben die Lösung des Rätsels noch lange nicht gebracht. Die Notwendigkeit, in das Dunkel einzudringen, war seit der bakteriologischen Ära immer gebietender geworden. Der Krieg hat sie noch mehr gesteigert. Die zuerst bei Protozoen (Trypanosomen) studierte Arzneifestigkeit wurde bei der Therapie einer anderen Protozoenkrankheit, der Malaria, im Kriege in solch ausgedehntem Maße als Chininresistenz der Malariaparasiten in vielen Tausenden von Fällen auf unserer und der feindlichen Seite zusammengehend mit einer scheinbar hohen Virulenz der Erreger in gleicher Weise beobachtet. Erklärungsmöglichkeiten liegen von vielen Seiten vor, die bisher geistreichste, aber noch nicht bewiesene ist die von Rodenwaldt[20]), der in Vererbungsgesetzen und Selektionsprozessen der Plasmodien den springenden Punkt zu finden glaubt. Aber auch hier sind wir erst am Anfang der Dinge, wir stehen, mit seinen Worten, „nicht vor einem gesicherten Ergebnis, wir stehen vielmehr vor dem Problem“.

Wenn wir also bei dem Virulenzproblem der uns sichtbaren Mikroorganismen, die wir teilweise auf künstlichen Nährböden oder im lebendem Tier uns züchten und weiter erhalten können, folglich ständig zur Hand haben, erst im Beginn der exakten Forschung uns befinden, wieviel mehr stehen wir noch im Tale und schauen zum Berge der Erkenntnis hinauf, von dessen Gipfel wir einen Blick in das in dichtem Nebel liegende Gefilde des Virulenzproblems der bisher nicht sichtbaren und nicht züchtbaren Krankheitserreger erhoffen. Zu ihrer Gruppe gehören Geißeln der Menschheit, die über ihr in diesen Kriegsjahren furchtbar geschwungen wurden: die Grippe und das Fleckfieber. Die Folgen ihrer Herrschaft liegen teilweise klar zutage. Ob, wann und wie die Seuchen wiederkehren oder ausbleiben, d. h. ob und wie sie dem Gesetz der Virulenzsteigerung oder Virulenzabnahme ihrer Erreger folgen, ist uns leider unbekannt. Selbst die Seuchengeschichte früherer Zeiten (s. Hirsch[10]), Haeser[8]), Sticker[32]) gibt uns keine klare Antwort, sie läßt uns nur ahnen und per analogiam schließen, daß wir wahrscheinlich nicht am Ende der Seuchenzüge stehen. Der Grippe gegenüber sind wir bis heute in jeder Beziehung vollkommen machtlos. Das Fleckfieber dagegen haben die Forscher aller Länder kräftig angepackt. Bei ihm stehen wir allerdings mit dem Anfange der Erkenntnis gesicherter Tatsachen vor neuen Problemen (Rickettsien Rocha-Limas, Weil-Felixsche Reaktion), deren Bearbeitung eine Lösung jedoch bis jetzt nicht verheißt. Das Virus ist nicht faßbar. Konservieren können wir es, züchten allein durch Tierpassage, aber nur mit seinem Medium, an das es im Kranken gebunden ist: Blut oder Organe. Es stellen sich daher vorbeugender immunisatorischer Bekämpfung des Fleckfiebers die größten Schwierigkeiten entgegen. Wohl sind während des Krieges Versuche in dieser Richtung angestellt worden, über die in der letzten Zeit Rocha-Lima[19]) und Zeiss[28]) eingehend berichtet haben, ein sicherer Erfolg kann aber den bisher angewendeten Methoden nicht nachgesagt werden.

Bekanntlich haben die akuten Exantheme, deren mörderische Wirkung man in den vergangenen Jahrhunderten besonders deutlich vor Augen sah, dem Menschen die Anregung gegeben, Gesunde durch Inokulation der krankmachenden Materie zu immunisieren. Dieses Bestreben des Menschen, sich den unheimlich wirkenden Gewalten zu entziehen und ihnen entgegenzutreten, hat Neuburger[15]) in einer geschichtlichen Abhandlung eingehend dargestellt. Wir sehen das Hauptinteresse auf die Pocken konzentriert, aber auch an die Immunisierung gegen Masern, Pest, venerische Krankheiten und die Schafpocke wagte man sich heran. Die Inokulation der Variola hat ja dann den fördernden Anstoß zur Vaccination gegeben. Die segensreichen Wirkungen letzterer Methode sind genugsam bekannt. Die Impfungen gegen die Pest haben erst seit der bakteriologischen Forschung und der Entdeckung und Züchtung des Pestbakteriums festere wissenschaftliche Grundlage gefunden[4]).

Überblicken wir die Reihe aller uns bekannten Impfungen gegen Infektionskrankheiten, so sehen wir von den akuten Exanthemen — also denjenigen Krankheitsformen, deren Erreger sich in der Haut auf dem Blutwege lokalisieren — nur Pocken und Masern, neuerdings das Fleckfieber und die Varicellen. Die Blatterninokulation (Variolation) hat erklärlicherweise zum Studium der Variola, ihrer Inkubation, Klinik usw. außerordentlich lehrreiche Beispiele und Beobachtungen geliefert, und zwar am Menschen, dem geeignetsten Versuchsmaterial. Sie gaben, wie wir in den folgenden Ausführungen zeigen werden, den Anstoß, die Masern, die man bis ins 18. Jahrhundert hinein für eine den Blattern ähnliche oder wenigstens von verwandtem Virus hervorgerufene Krankheit hielt, ebenfalls zu immunisatorischen Zwecken zu übertragen. In der gleichen Epoche stellten rein praktisch-klinische Erfahrungen während der Kriegsläufte die Diagnose des Fleckfiebers, das mit den Morbillen in seinen Prodromen und Anfangssymptomen große Ähnlichkeit aufweist, auf sichere Füße (vgl. Fossel[6]).

Praktische und theoretische Beschäftigung mit der Schutzimpfung gegen Fleckfieber haben mich nun zu den folgenden Studien angeregt. Eigene Versuche bringen sie vorläufig noch nicht. Während einer mörderischen Exanthematicus-Epidemie in Westkleinasien, die von Ende 1916 bis in die erste Hälfte von 1917 dauerte, hatten wir das gleichzeitige Auftreten einer Masernepidemie bei einem fleckfieberverseuchten türkischen Depotregiment erlebt. Nie durchmaserte junge Rekruten von kräftigem anatolischem Bauernschlag erkrankten an Morbilli. Die Schwere der Initialsymptome und klinischen Erscheinungen, die denen des Flecktyphus glichen, ließen es verständlich erscheinen, wie in früheren Zeiten die Ärzte bei ähnlichen Ereignissen um die Erkenntnis der Natur und Diagnose dieser exanthematischen Krankheit ins Klare zu kommen versucht hatten. Uns fehlte damals die Muße, den Spuren dieser Kämpfe nachzugehen. Wir mußten gegen den augenblicklich drohenden bösartigeren Feind, das Fleckfieber, mit allen praktisch-hygienischen Maßnahmen vorgehen. Zu diesen gehörte auch der Versuch einer prophylaktischen Impfung.

Vergeblich suchte ich nun nach ihrer Anwendung in früheren Zeiten (Anfang des 19. Jahrhunderts und des ganzen 18. Jahrhunderts). Der Geschichte der einzelnen exanthematischen Krankheiten fehlt monographisch noch jede Bearbeitung. Zumal im 18. Jahrh. lassen sich die verschiedenen Seuchen mit Exanthemen, die Pocken ausgenommen, oft nicht deutlich oder nur schwer voneinander aus den zeitgenössischen ärztlichen Beschreibungen abtrennen und bestimmte scharf umrissene Krankheitsbilder herausschälen, wollte man nicht Diagnosen hineinlegen, für deren Richtigkeit wir heute rückwärtsschauend nicht einstehen können.

Wie gesagt, über Fleckfieberschutzimpfung fand ich nichts, dagegen verschiedene Literaturstellen über experimentelle Masernübertragung, die Thomas[24]), Jürgensen[14]) bzw. Pirquet in ihren Monographien über Masern nicht erwähnen. Auch Hectoen[9]), der in unserem Jahrhundert experimentell die Morbillen auf den Menschen überimpft hatte, waren verschiedene ältere Mitteilungen entgangen. Es war daher besonders reizvoll, die Anfänge aktiver Immunisierung in der menschlichen Medizin für eine bestimmte Krankheitsform aufzuspüren. Über die Variolation und Vaccination besitzen wir bereits ausführliche Werke. Es verlohnte sich daher, die Ansichten und Meinungen, die Versuchsprotokolle der damaligen Zeit soweit möglich mit denen der heutigen Forschung für unsere Frage zu vergleichen und im Original gegenüberzustellen. Wenn auch einige der mitgeteilten Stellen bereits, zumal was die älteren betrifft, bei Hectoen abgedruckt sind, so glaube ich dennoch, von einer Wiedergabe des gesamten bisher vorliegenden Stoffes nicht absehen zu dürfen, um ein möglichst lückenloses Bild zu erhalten, denn die Forscher sollen auch selbst zu Worte kommen. So reihte sich, beinahe ohne mein Zutun, eine Übersicht menschlicher Beobachtungen über einen bis heute noch unbekannten lebenden Krankheitserreger — das Masernvirus — zu einem kleinen Fundament, das zu weiterem Forschen zur geschichtlichen und gegenwärtigen Biologie dieses Kleinlebewesens anregen möge. Zugleich aber sollen diese Ausführungen dem Biologen einmal wieder vor Augen führen, wie wenig — oder gar nicht — die Forschung sich oft von ihrem Ausgangspunkt entfernt und wir trotz feinster Technik noch am Anfange aller Erkenntnis stehen. Aber um auch bescheiden zu merken, „wie neu das Alte und wie alt das Neue“.

Es könnte der Einwand erhoben werden, ob tatsächlich eine Notwendigkeit vorliegt, sich eingehender als bisher mit den Masern zu beschäftigen. Diese Notwendigkeit glaube ich unbedingt bejahen zu müssen. Denn wir sind alle der festen Überzeugung, daß nicht das wissenschaftliche Interesse allein maßgebend ist, der Erforschung einer Infektionskrankheit nachzugehen. Es liegen zuviel praktische Gesichtspunkte von volksgesundheitlicher Wichtigkeit vor, daß jedes Mittel, vorbeugend für den Nachwuchs des deutschen Volkes zu sorgen, ernstlicher Prüfung zu unterziehen ist. Wir sind bereits etwas ergeben an den Satz gewöhnt: „wir können uns den und jenen Luxus nicht mehr

leisten“. Wir können uns erst recht den Luxus eines Raubbaues mit der deutschen Volkskraft, dem einzigen Kapital, das uns geblieben ist, nicht mehr leisten. Darum müssen wir jedes Mittel, das irgendwie neue Aussicht bietet, die Erkrankungsmöglichkeit und Sterblichkeit der Kinder einzuschränken, auf seinen Wert prüfen. Wir müssen alle Maßnahmen und Forschungen von früher und heute uns dabei zunutze machen, eine Krankheit einzudämmen, die einen solch deutlichen Einfluß auf die Sterblichkeit der Gesamtbevölkerung hat, (die Jürgens[13]) mit Pocken, Fleckfieber, Tuberkulose und Lepra zusammen als gemeingefährliche Volksseuche bezeichnet. l. c. 14, S. 39, die ein solch gefährlicher Schrittmacher für die Tuberkulose ist, welche durch die „humane“ Anwendung der Hungerblockade ihre Furchtbarkeit uns tagtäglich vor Augen führt[23]). Wir müssen uns über das bisher Geleistete Rechenschaft geben, um zu sehen, was noch geschafft werden muß und kann. Wissenschaft und Praxis[11]) müssen sich auch hierbei wieder die Hand reichen. Denn die heutige Verwüstung der Welt wird auch in den folgenden Menschenaltern der „prophylaktischen Utopie“, die Pirquet[16]) aufstellt, so wünschenswert sie an sich wäre, keinen Spielraum lassen. Wie nötig gerade bei den Masern ein genaueres kritisches Eingehen auf die vorliegenden Beobachtungen früherer Zeiten notwendig ist, wollte man nicht unbesehen falsche Angaben sich wie eine ewige Krankheit forterben lassen, zeigen nicht allein die klassischen Untersuchungen Pirquets über das „Bild der Masern auf der äußeren Haut“, sondern auch neuerdings diejenigen von Esch[5]), der sich mit seiner Arbeit ein besonderes Verdienst bei der Aufhellung unklarer Fragen der Maserninfektion und -immunität erworben hat.

Es fehlen aber ferner jegliche genauere Kenntnisse über masernähnliche exanthematische Krankheiten, über die aus den Tropen nur klinische Beobachtungen vorliegen. Zwar sind die warmen Zonen von den „europäischen“ Masern nicht im geringsten verschont, im Gegenteil, sie fordern zumal unter der Eingeborenenbevölkerung, wenn sie epidemisch auftreten, ungeheure Opfer[21]). Es finden sich jedoch Krankheiten, die in ihrem klinischen und epidemiologischen Bilde so sehr den Masern gleichen, und doch wieder in den typischen und wichtigsten Punkten der Unterscheidungsmerkmale von ihnen abweichen, daß die Beobachter sie nicht zu den echten Masern zählen zu müssen glaubten. Ähnlich liegen ja die Verhältnisse bei den Pocken (Varicellen, Alastrim). So teilen Jefferys und Maxwell[12]) mit, daß es in China neben Masern eine Krankheitsform mit Ausschlag gebe, die man „Chinese measles“ (Rubella sinensis) nenne und von der sie nach Reid[18]) ein kurzes Krankheitsbild entwerfen. Alle Symptome sind stark masernähnlich, manchmal neigen sie mehr nach den Röteln hin, jedoch hinterlassen die Chinese measles keine Immunität für Masern. Ganz klar sieht man anscheinend noch nicht. Auch haben die Ärzte der deutschen Medizin- und Ingenieurschule in Shanghai, Prof. Dr. Dold und Prof. Dr. W. Fischer in jahrelanger Arbeit in der Heimat der „chinesischen

Masern" nichts von ihnen zu Gesicht zu bekommen. Und gleich urteilen Sachkundige und mit den ostasiatischen, im besonderen den chinesischen Krankheitsverhältnissen vertrauten Ärzte Prof. Dr. Olpp und Dr. Vortisch.

Daß ähnliche fieberhafte Erkrankungen mit Ausschlag anderwärts in den Tropen nicht selten sind, bewiesen die Ausführungen von Wick[25]. Er sah eine masernähnliche Epidemie leichter Art „für Röteln zu schwer, für Masern im allgemeinen zu leicht" auf Neupommern in der Südsee, die er gegen Dengue, Röteln und Masern deutlich abgrenzen konnte. Die Frage, ob es sich bei diesem „Morbilloid" um eine bisher unbekannte Krankheit oder „nur um eine rassenbiologische oder durch Giftabschwächung bedingte Variation" handelt, bleibt offen.

Zeuge einer mörderischen Epidemie war einige Jahre vorher ebenfalls in der Südsee Poleck[17] auf Deutsch-Samoa gewesen. Das klinische Bild, das er entwirft, ist gerade für den Kinderarzt sehr lehrreich. Der Abgrenzung gegenüber den echten Masern widmet Poleck sehr eingehende kritische Worte. Röteln sowie das Erythema infectiosum werden von ihm abgelehnt. Es schält sich tatsächlich ein den echten Masern so ähnliches und doch wieder von ihnen abweichendes Bild heraus, daß die Bezeichnung „Togamasern" für dieses Exanthem, ehe es nicht ganz geklärt, gerechtfertigt ist. Gemeinsame Symptome sind den drei aufgeführten Formen der Chinese measles, des Morbilloids, der Togamasern eigen. Es ist möglich, daß es ein und dieselbe Krankheit ist.

Es sei aber hier noch besonders auf die interessanten Ausführungen von Efferts[2,3] hingewiesen, der über mörderische Epidemien in Mexiko zur Zeit der spanischen Herrschaft eingehend Bericht erstattet, in denen die Europäer verschont blieben, während die Indianer fast völlig ausgerottet wurden. Hier liegt der Verdacht nahe, den Efferts auch ausspricht, daß höchstwahrscheinlich differentialdiagnostisch neben Typhus und Fleckfieber die Masern in Betracht zu ziehen seien. So führt hoffentlich später noch mal eine Brücke der Aufklärung von den Matlazahuatl zu den Chinese measles und Toga-Masern.

Nicht leicht war es, in den herrschenden Zeitläuften schwer erreichbare Literatur herbeizuschaffen. Doch hatten bereitwilligst einige Herren sich der Mühe unterzogen, mir hierin behilflich zu sein. Ihnen allen sei hier nochmals herzlichst gedankt. Herr Geh. Rat Dr. Sudhoff (Leipzig) hat mein Augenmerk auf Brinckmanns[1] Schrift gelenkt, aus der meine Untersuchungen reichlichen Nutzen ziehen konnten. Ebenfalls haben Prof. Dr. Fürst von der Kgl. Anatomie in Lund, Prof. Dr. A. C. Klebs (Nyon, Les Terrasses) und Prof. Dr. Corsini (Florenz) mir wertvolle Aufschlüsse über einige Zweifel gegeben. In gleicher Weise bin ich den Herren Professoren Drrs. Dold (Halle), W. Fischer (Göttingen), Olpp (Tübingen) und Vortisch (Kork i. B.) zu herzlichem Danke verpflichtet.

B. Die Immunisierungsversuche am Menschen.

a) im 18. Jahrhundert.

Der geistvolle und kluge Arzt, der Reformator des Jülich-Cleveschen Gesundheitswesens in der zweiten Hälfte des 18. Jahrhunderts, Johann Peter Brinckmann, setzte sich in einer auch heute noch sehr lesenswerten Abhandlung: „Beyträge zu einer neuen Theorie der Gährungen“ mit seinen eigenen Ansichten und denen seiner Zeit über das Wesen der Krankheiten, gerade auch mit den „krankhaften Gärhungen“, den ansteckenden Krankheiten, auseinander. Die Beherrschung des Stoffes, der gewandte Stil, das klare sehr gute Deutsch machen die Lektüre zum wahren Genuß und vermitteln einen anschaulichen Versuch, die Erkenntnis der Infektionskrankheiten zu fördern und zu vertiefen. Die Persönlichkeit, das Wirken und die wissenschaftlichen Leistungen Brinckmanns, eines für seine Zeit immerhin bedeutenden Kopfes, hat Sudhoff[20]) in einer reizvollen und lebenskräftigen Kultur- und medizingeschichtlichen Studie festgehalten.

Im Vordergrunde des allgemeinen Interesses stand damals die künstliche Pockenimpfung, die Variolation. Das 18. Jahrhundert ist das Jahrhundert der Variolation. In vielen Ländern hielt sie ihren Einzug. Die öffentliche Meinung, die medizinische Welt, die politische Presse, die Literatur beschäftigten sich mit ihr. Nur Tuberkulin und Salvarsan haben ähnliche Erregung mit ihrer literarischen Hochflut unter den Völkern hervorgebracht. Die Literatur über die Pockenimpfung hat Arnold C. Klebs[13]) übersichtlich gesammelt. Ihm verdanken wir ebenfalls eine Geschichte der Variolation im 18. Jahrhundert, eine ausführliche und beachtenswerte Abhandlung. Auf diese sei hier besonders hingewiesen[14, 15]). Die Methoden der Pockenimpfung, der Einfluß des Variolationsgedankens auf die Ärztewelt von damals, auch auf die Politik und die Laien, die fördernde und hemmende Tätigkeit in dieser Frage sind in ihrer wechselseitigen Beeinflussung meisterlich dargestellt. Der Leser gewinnt daher den Eindruck, daß es nicht im geringsten verwunderlich war, wenn man versuchte, die bei den Pocken gemachten Erfahrungen auf eine andere für Kinder beinahe ebenso gefahrbringende Krankheit, die Masern, anzuwenden. Pocken und Masern hielt man für nahe verwandt; folgende Sätze drücken in Kürze die herrschende Ansicht aus:

„Variolae et morbilli cum ratione originis, indolis melendoque methodi magnam affinitatem habeant, et ambo per parvas in cute exortas efflorescentas se manifestunt, febribus exanthematicis saepius malignis, annumerandos morbos esse nemo in dubium vocabit; apud medicos graecos et veteres latinos, illorum nulla est mentio“ (S. 134/5); und ferner:

„De morbillis pauca habeo monenda, nam omnibus constat, morbum hunc magnam cum variolis affinitatem habere, contagio quoque communicari, non nisi semel eundem hominem corripere et saepius epidemice grassari ea propter indicationes curativae generaliores cum istis variolarum coincidunt“[4]) (S. 153).

Dieser Gedanke war aber sicherlich nicht allein maßgebend. Die Zeit des Wiederauflebens der Variolation war ihm günstig. Denn wie

Klebs — auf dessen Angaben aus jenem Zeitabschnitt ich mich hier stütze — feststellt, kann man drei Perioden der Variolation ziemlich deutlich unterscheiden: „Bis ungefähr 1727 erfreut sich die neue Methode eines Sensationserfolges, dann folgen bis 1746 Jahre der Gleichgültigkeit, nach der sie ausgedehnte Anwendung findet und zu sehr bemerkenswerten, ernst wissenschaftlichen Untersuchungen und ganz neuen Auffassungen Veranlassung gibt.“ In diese dritte Variolationsperiode fallen nun die Versuche von Home.

Bei dem Neueinsetzen der Variolationsbestrebungen, an den sich in Deutschland Brinckmann selbst mit einer Schrift empfehlenden Inhalts beteiligte*), waren ihm natürlich auch die empirischen Tatsachen der vorbeugenden Maserinokulation nach Home nicht entgangen. Eigene praktische Erfahrungen hatte er wohl mit dieser Methode nicht gemacht, auch liegen keine Mitteilungen von anderen deutschen Ärzten seines Zeitalters darüber vor. Theoretisch schien ihm aber die Sache von großem Interesse, zumal, wie das ja heute auch noch geschieht, sofort mit gleichgearteten Versuchen bei analogen Krankheiten mehr oder minder kritisch experimentiert wurde: Impfungen gegen Pest, Syphilis und Krätze. In § 28 des dritten Abschnittes: „Von den krankhaften Gährungen“ lieferte Brinckmann den Beweis, „daß die Krankheiten ihre erzeugenden Materien haben, die sich immer ähnlich sind“. Also in der heutigen Ausdrucksweise gesprochen: Spezifische Krankheitserreger müssen vorhanden sein! Er teilt dann in § 29 mit: „Vermittels dieser Materien kann man die Krankheiten durch die Kunst fortpflanzen.“ Die Stelle lautet (S. 105/6):

„Die Erfahrung hat auch gelehret, daß man die Krankheiten künstlich fortpflanzen könne, wenn man die im vorigen Absatz**) angeführte Materie dem menschlichen Körper anbringt. Man tut dieses in der Absicht, um entweder dadurch die Krankheit auf eine gelindere Art durchzustehen, und für derselben Rückfall befreyet zu bleiben oder nur dadurch andere schon wirklich daseyende Krankheiten zu genesen. Zufolge den Berlinischen Sammlungen zur Beförderung der Arzneywissenschaft, Naturlehre usw. 3. S. 584, werden bey dem Menschen außer den Pocken auch die Masern, die Krätze, die venerischen Übel und selbst die Pest mit Nutzen inokuliret; jedoch ist die Frage noch nicht hinlänglich entschieden, ob derjenige, dem man die Pest eingeimpfet hat, von der Ansteckung befreyet bleibe.“

Also: Experimentelle Krankheitsübertragung zum Zwecke der aktiven Immunisierung. Ich habe nun die Notiz über die Masern weiter verfolgt. In der angezogenen Stelle findet sich folgende anonyme Auslassung:

„Gedanken von der Einimpfung gewisser Krankheiten überhaupt[6]). Bey dem glücklichen Fortgang der Blatternimpfung war nichts natürlicher, als daß man mit der Zeit darauf verfallen mußte, dieser Operation einen ausgebreiteten Nutzen zu verschaffen, und sie auf mehrere bösartige oder epidemisch grassirende Krankheiten anzuwenden. Die Ähnlichkeit, welche die Ärzte in vielen Stücken zwischen den Blattern, Masern und Röteln bemerkt hatten, und die Gefahr, welche

*) Zit. nach Klebs, l. c.[3]) S. 74. Anm. 91, sowie Sudhoff, l. c.

**) „Beweis, daß die Krankheiten ihre erzeugenden Materien haben, die sich immer ähnlich sind.“

sie durch eine Epidemie der letzteren oftmals entstehen sahen, gaben bald Gelegenheit zu einer gegründeten Muthmaßung, daß auch bey den Masern die Einimpfung vielleicht vieler Gefahr glücklich vorbauen, oder sie wenigstens vermindern könnte. Herr Karl Brown[a]) glaubte schon, man könne die Masern ebensowohl, als die Pocken, einpfropfen, besonders, da man sähe, daß oft mehr Leute an den blaß- und bleyfarbig werdenden Masern als an den Pocken selbst, dahinsterben. Nachher wurde in Edimburg der Versuch gemacht, und der gute Erfolg der eingeimpften Masern durch viele glückliche Erfahrungen bestätigt. Herr D. Franz Hume hatte zuerst durch diese Einimpfung den Vorteil gesehen, daß diese sonst furchtbare Krankheit bey den Inokulirten ohne alle gefährliche Zufälle gewesen[b]). Der Archiater und Ritter, Herr Rosé von Rosenstein[c]) hat ebenfalls von dieser Einimpfung geredet. Ob er sich gleich beklagt, daß sie bey den Masern noch nicht genug im Gebrauch ist; so führt er doch, aus einigen Erfahrungen an, daß der Impffaden bey den Masern seine Kraft bey weiten nicht so lange, als bey den Pocken behalte, woraus er die Folge zieht, daß man ohne Furcht viel zeitiger mit den Kranken nach den Masern als nach den Pocken umgehen könne. Nach ihm prieß Herr J. Look[d]) die Einimpfung der Masern von neuen mit der völligen Überzeugung an, daß dadurch mancher für den bösartigen Masern, die oft tötlich, wenigstens allezeit gefährlich sind, bewahret bleiben könne. Die Methode ist, wie er sagt, so leicht, daß sie sogar einer verständigen Kinderwärterin kann anvertrauet und ohne Gefahr verrichtet werden. Da sie in dem angeführten N. Brem. Mag. schon angezeigt und deutlich beschrieben ist, halten wir es für unnöthig, sie hier abzuschreiben. Ein Arzt, der mit den Versuchen und Entdeckungen englischer Ärzte nicht unbekannt bleiben will, kann ohnehin dieses Magazin nicht füglich entbehren."

[a]) In Diss. inaug. de Morbillis Edimburg 1755.

[b]) S. Gentl. Magaz. 1758, for June, p. 285, it. Brem. Magaz. IV B. p. 94. Eine ausführliche Nachricht von seinem Verfahrem bey dieser Operation und der daher entstandenen Folgen ließt man in M. F. and exp. by Fr. Home, London 1759, p. 268. Cf. Comment. Lips. Vol. IX. p. 504.

[c]) S. dessen Hus-cures foer Barn-suik domar om Massling oder*) Vogels N. Med. Bibl. V. Bd. 4. St. p. 124.

[d]) S. Gentl. Mag. 1767. April. p. 1762, it. N. Brem. Mag. II. Bd. p. 380.

Wir erkennen, welch ausgedehnte Beachtung die Versuche antitoxischer Therapie gewannen, und wie auf die verschiedensten Infektionen sie sich ausdehnten. Aus diesen Ansätzen nahmen die Forschungen des 19. Jahrhunderts ihren Ausgang, deren Ausläufer zu selbständigen Zweigen geworden, seitdem heilend und vorbeugend mit die größte Rolle in der praktischen und sozialen Hygiene aller Kulturvölker spielen.

Die frühesten Spuren des auftauchenden Gedankens der Maserninokulation, der wie selbstverständlich in jenen Zeiten kommen mußte, suchte ich auf. In der alten Edinburger Dissertation, die die Berliner Sammlungen erwähnen, stößt man auf die erste schriftliche Quelle. Sie tritt hier klar zu Tage. Der Titel der Arbeit lautet: „Dissertatio medica

*) Einer brieflichen Mitteilung von Herrn Prof. Fürst verdanke ich folgende Auskunft: „Hus-curer usw. beginnt im Almanach, ‚Stockholms Horisont' 1761 und wird im Almanach 1761 für einen anderen ‚Horisont' fortgesetzt. Man verteilte auf diese eigentümliche Weise eine populäre Abhandlung und man mußte die verschiedenen Almanache für dasselbe Jahr kaufen, um sie als Ganzes zu erhalten. Der Aufsatz über die Impfung schildert nur die Homeschen Versuche und bringt nichts Neues. Rosé hofft nur zuletzt, daß man das Neue und Gute, was aus dem Ausland kommt, in Schweden einführen wird."

inauguralis de Morbillis"*). Edinburgi 1755. Ihr Verfasser ist Carolus Brown[4]) (Anglo Britannus). Er gibt in seinen Ausführungen in flüssigem und einfachem lateinischem Stil, einer angenehmen Breite der Darstellung sich befleißigend, eine ausführliche Schilderung der Ätiologie, Klinik und Therapie der Masern. Sie läßt erkennen, daß es zweifellos die echten Morbillen, keine andere exanthematische Krankheit gewesen war, die er beobachtet hatte. Wir entnehmen aber auch aus epidemiologischen Notizen, daß in den 50er Jahren des 18. Jahrhunderts die Masern besonders heftig in Schottland geherrscht und eine recht bösartige Form angenommen hatten. Diese Umstände, vereint mit dem wiedererwachten Interesse an der Pockenimpfung und ihrem neuen Siegeszug ließen es daher leicht erklärlich und wie selbstverständlich erscheinen, vorbeugende Masernimpfung in Erwägung zu ziehen und vorzuschlagen. Brown läßt sich folgendermaßen aus (l. c. S. 3):

„Morbilli et omnes morbi cum eruptione cuticulari, aeque ac variolae, per insitionem pariantur, vel sine insitione: nam si lanulam vel xylon accippias et ea pustulis hominis aliquo cutanei morbo laborantis frices, vel sub axillis, ubi perspiratio sit libera, ponas, donec lanula vel xylon materia morbosa madidum evadat; et postea si haec sani cuiusdam cuti frictione, vel sub axillis positiae, applicentur; per cutis vero poros contagium receptum humoribus miscebitur; hinc orietur morbus. Haud dubito quin Morbilli, si quis experimentum facere cupiat, per hunc modum tuto propagentur."

Um den Einfluß klarzulegen, welchen eine neue Strömung in der Variolationsmethodik, in der dritten, vorhin skizzierten Periode, auf die Pockenimpfung ausübte, muß ich etwas näher auf die Methodik überhaupt eingehen. In den ersten 40 Jahren war es üblich gewesen, die Impflinge vor der Inokulation erst einer „Präparation" zu unterwerfen, die in hydrotherapeutisch-diätetischen Maßnahmen, auch der vorbeugenden Einnahme von Arzneimitteln, bestand. Diese Vorbereitung erstreckte sich, je nach den persönlichen Ansichten, Erfahrungen und der Gewinnsucht des Inokulators über eine mehr oder weniger längere Zelt. Bei der Impfung selbst wendete man tiefe Einschnitte an, (wieder aus den eben genannten Gründen), die man lange offen hielt. Häufig vernarbten die Einschnitte erst nach Sekundärinfektionen. Es sind aber auch hiervon ausgehend tödliche Infektionen bekannt, die vor allem dazu beitrugen, die Methode in Mißkredit zu bringen. In die Impfwunden brachte der Inokulator den frischen Pockeneiter, seltener an Fäden angetrocknet, noch seltener Pockenpustelsekret. Wir können mit Klebs verstehen, daß auf die Dauer diese eingreifende „Präparation" durch die Kosten, die sie verursachte und die Gefahren, die sie in sich barg, sich nicht halten konnte. Die Vereinfachung lag daher geradezu „in der Luft", schon allein, um der Methode nicht jedes Vertrauen zu nehmen. Mit der „Suttonian Inoculation", deren vom Jahre 1753 ab die Suttons, Vater und Sohn, sich bedienten,

*) Das Motto der Arbeit lautet: Opprime dum nova sunt subiti mala semina morbi (Ovid).

brachten sie die vereinfachte Anwendung in die Praxis. Diese Umwälzung führte der Variolation neue Freunde zu, und erst von da an datiert ihre allgemeine Verbreitung. Die „Präparation“ und die Nachbehandlung waren stark abgekürzt; die Impfung wurde nur durch einen Lanzetschnitt, der eine kleine Wunde in der Cutis verarsachte, ausgeführt. Den Impfstoff selbst übertrug man geradenwegs von einem Pockenkranken zum Impfling. Diese „Suttonian Inoculations“ erlangten eine riesige Verbreitung und Volkstümlichkeit. Wir gehen daher in der Annahme nicht fehl, wenn wir das Auftauchen, das Modewerden dieser Inokulationsmethode mit als bewegenden und begünstigenden Anlaß für die Aufnahme der vorbeugenden Masernimpfung ansprechen.

Es herrscht bis heute die Ansicht, der jüngere Monro[16]) habe durch seine Dissertation von 1757 den ersten Gedanken zur Masernimpfung ausgesprochen. Denn in der gesamten Literatur findet sich, die Berlinische Sammlung ausgenommen, nicht ein Hinweis auf den Vorschlag von Brown. Diese Ansicht gründet sich auf folgenden Sätze aus Monros Arbeit:

„Quam feliciter cesserit variolarum insitio, neminem latet. Morbillorum vero insitionem multo utiliorem et feliciorum fore, omnino persuasum habeo. Nimis enim notum est, quam procliuis sit hic morbus ad pulmones infestandos; quantamque exindaestragem edat. Hoc, primo contagio in aere volitanti, et in pulmonum cellulas inter inspirandum hausto; iis tenaciter adhaerenti; in flammanti; tussim hinc, vel naturae conatum ad materiam noxiam depelendam, consitanti; magna ex parte deberi videtur. Si vero per insitionem arte factam inducerentur morbilli: Ab inflammacione pulmones magis vacuos fore, et cutim fere tantum morbum innassurum esse, verissimillimum sit. Hoc, si ita contingeret, quantum commodi et utilitates generi humano adferret? In commodi aut damni nihil adferre potest experimentum insitionem fieri posse probabile est; si tantum pustulae, vel maculae, maturae gossypio perfricentur, et hoc dein, vel recens, vel vitro accurata obturato immissum et conservatum, vulnusculo indatur; eadum prorsus ratione, ac materia variolosa.“

In diesen Worten von Monro ist nicht der geringste Hinweis vorhanden, daß er selbst die Impfung vorgenommen hat. Dies geht auch klar aus dem Text hervor. Im Gegenteil, er beschränkt sich genau so wie Brown auf eine Empfehlung und zieht die Möglichkeit einer Ausführung immerhin in Betracht, ganz besonders im Hinweis auf die Möglichkeit, die eine solche bringen könnte, um gerade die Erscheinungen von seiten der Lungen zu bekämpfen und zu mildern. Die Mittel, deren sich beide hierzu bedienen wollen, werfen zugleich ein Licht auf die Vorstellungen, wie man sich die Übertragung der Masern dachte. Denn Brown schlug wollene Läppchen (Lanula) oder ein Stückchen Holz (Xylon) zur Benutzung vor, die an den exanthematischen Stellen gerieben oder in die Achselhöhle gelegt werden sollen, bis sie sich mit der Materia morbosa vollgesogen haben. Also Berührung allein. Dann soll ebenfalls durch Einreiben in die Haut und durch Einlegen unter die Achsel die Krankheit mitgeteilt werden, da das Virus hierdurch den Säften beigemischt würde, nachdem es vorher durch die Poren aufgenommen worden war. Ähnlich glaubte auch Monro an eine Einimpfung, doch ging er bereits viel weiter, indem

er kleine Impfwunden angebracht wissen will, in die Watte eingelegt werden soll, die vorher an Pusteln oder Flecken gerieben wurde.

Zu einer praktischen Anwendung dieser Anregungen ist es anscheinend nie gekommen, bis Home*) seine so viel besprochenen Versuche veröffentlichte[11]). Die damals auch in der deutschen Welt der gebildeten Leser gehaltene englische Monatszeitschrift „The Gentlemans Magazine" brachte unter der Chronik einen kurzen Hinweis auf die ersten Masernimpfungen in Edinburg[9]):

„Historical Chronicle, June 1758.

Tuesday 23. A Discovery of the highest utility has lately been made at Edinburgh, and already sufficiently confirmed by a number of successful experiments: Dr. Francis Home has inoculated for the measles, and has produced a disease free from all alarming symptoms."

Die Überlegungen nun, die Home zur Vornahme seiner Impfungn führten, hat er am Ende seiner Abhandlung wiedergegeben. Sie lauten:

„Considering how destructive this disease is, in some seasons; considering how many die, even in the mildest epidemical constitution; considering how it hurts the lungs and eyes; I thought I should do no small service to mankind, if I could render this disease more mild and safe, in the same way as the Turks have taught us to mitigate the smallpox. I suspected strongly that the cough, often so harassing even in the mildest kind, was produced by receiving the infection mostly by the lungs; and I hoped that this symptom would abate considerably, if I could find a method of communicating the infection by the skin alone.

But there was no matter to be had from the measles. A woolen glove taken from the arms of a measly patient would not answer my purpose, as a part of the infection might be drawn in by the lungs. I could not find a sufficient quantity of scaly matter, after the measles were dried to serve my purpose. I then applied directly to the magazine of all epidemic diseases, the blood.

As the measly matter behoved to be but a small portion of the whole mass, I chused to make use of the blood when it contained the morbific matter in the highest state of acrimony. In that situation the blood seemed to me to be, the next day after the turn of the measles, when their matter by juxtaposition and stagnation becoming more acrid, as we know happens in all eruptive cases, was again absorbed into the mass of the blood, and was the cause of the inflammations which happened then and afterwards. I chused to take it from the most feverish patients.

I was not contented with that alone, but thought that I should get the blood more fully saturated with what I wanted, if it was taken from the cutaneous veins amongst the measles, than if I took it from a large vein, where there was a much greater proportion of blood from the more internal parts, than from the skin. I therefore ordered a very superficial incision to be made amongst

*) Über das Leben von Home ist biographisch zu finden: in „The Encyclopaedia Britannica" **13**. 1910 ist über Home überhaupt keine Zeile vorhanden. Die „Nouvelle biographie genérale" **25**. 1858 erwähnt auf S. 25 bis 26 nur die einzelnen Titel seiner Werke, und daß er in Edinburg gelebt habe. Auch Hecker weiß nicht viel mehr und gibt am Ende seiner kurzen Notiz an, daß das Todesjahr von Home ebensowenig bekannt wie das seiner Geburt sei. (Geschichte der neueren Heilkunde, Berlin 1839. S. 549). Vgl. Biographisches Lexikon von Gurlt-Hirsch, **3**. 1886. S. 269. Dagegen gibt „Dictionary of national Biography" **27**. 1891. S. 228 einen recht ausführlichen Lebenslauf (mit Hinweis auf andere englische Quellen) von Home wieder: Geburtsjahr 1719, Todesjahr 1813.

the thickest of the measles, and the blood which came slowly away was received upon some cotton.

What I had most to fear was a deficiency of morbillious matter; and therefore, it was plain, that the sooner it was applied, and the more close it was kept, the better chance it had to succeed. An incision in each arm, as is done in the smallpox, was giving a greater opportunity to take place. I thought it a very material point to allow the wounds to bleed for a quarter of an hour before the cotton was put in, that the fresh blood might not wash off, or too much dilute the morbillious matter. I have always let it remain three days in the wound. I have kept exactly to all these circumstances, finding that the observance of them was attended with success.

Under an uncertainty whether I was able to produce this disease, I made a trial and found it succeeded. This success encouraged me fo proceed towards completing the discovery. From the prejudices of mankind, I found it difficult to get the blood as I wanted it, and much more difficult to find subjects for inoculation. I shall circumstantially narrate the experiments which are already made, and which appear to me amongst the most material that ever were made for the good of mankind, in this part of the world; for the inoculation of the smallpox was already established in Turky before it was brought here. Even there it was probably the effect of chance, and not the result of reason. This improvement of our art has been long wished for by many, but never yet, so far as I know, been put in practice."

Seine Impfprotokolle hat er als klinische Bemerkungen angehängt. In Anlehnung an Hectoen habe ich sie wiedergegeben, jedoch noch mehr des Urtextes eingefügt, so daß die vorliegende Aufstellung ein möglichst lückenloses Bild bietet. (Tabelle 1, S. 446—448.) Und in einer zusammenfassenden Schrift über allgemeine medizinische Fragen läßt sich Home einige Jahre später nochmals über die Impfung aus[12]) (S. 186):

„Morbilli per insitionem, ope sanguinis infecti; communicantur, uti a me usu confirmatum est. Die sexto plerumque febricula sese monstrat, mitissima tussicula sine insomnio, et inflammatoriis symptomatibus concomitante; et neque febre hectica, neque tussi, neque oculis inflammatis succedentibus."

Wie stellten sich nun die ärztlichen Zeitgenossen zu diesen Impfungen? Als erster sich 1763 Tissot[21]) vernehmen (S. 160).

„§ 211. L'on a inoculé la rougeole dans les pays où elle est très-mauvaise, et cette méthode aurait aussi de grands avantages dans celui-ci, mais il en est comme de l'inoculation de la petite vérole, elle ne peut-être utile au peuple qu'au moyen d'un hôpital."

Eine allgemeine Verbreitung als öffentliche gesundheitliche Maßregel scheint Tissot der Maserninokulation also nicht voraussagen zu können. Ganz anders jedoch klangen die Töne des Lobes, die in „Gentlemans Magazine" ein Herr Cook*) (ob Arzt oder Laie, ist unbekannt, der Ausdrucksweise nach vielleicht letzteres) anschlägt[10]) (S. 163):

„The measles, though not so fatal as the smallpox, is yet attended in the natural way with many dangerous symptoms, and often produces very troublesome effects. I would therefore beg leave to recommend to the public the practice of inoculation in this distemper as well as in the other, and am confident that by this method many may be preserved from that malignant sort which often proves mortal and is always dangerous.

*) Nicht „Look", wie öfters geschrieben steht.

Dr. Francis Home was the first who attempted this practice at Eindburgh about nine years ago, since which, many physicians in that country have followed his example, though I do not find it is much encouraged in England, though in smallpox it is now become universal.

The method is easy, may be performed with safety by a careful nurse, and is not attended with the remotest danger.

Dip only a little bit of cotton or lint, on the watery humour that stands in the eyes of persons ill of the measles about the time of the crisis, make a slight scratch in the skin of the arm, above the elbow, of the person to be inoculated, put the wetted pledged upon the incision and cover it with a bit of sticking plaster to keep it on; and this without further trouble will produce the measles in a gentle and favorable degree, which, during the whole course, will want no other care but that of keeping the patient moderately warm, nor any attendence but that of watching the fever, and encouraging the crisis, which, in a few days will carry off the infection, and complete the cure. This epidemic disease should be communicated to those young subjects who have not yet had it, when it makes its first appearance in any neighbourhood, by which the dangerous symptoms that often attend it will be effectually prevented.

I am, Sir, . . .

J. Cook."

Es entspricht dem Charakter der Zeit, wissenschaftliche Methoden in Laienzeitschriften volkstümlich und beliebt zu machen, heute ist es ja nicht anders, und wenn wir dem Verfasser Glauben schenken, müssen wir schon seine Mitteilung, daß viele Ärzte Homes Beispiel in Schottland folgten, in England dagegen nicht, als wahr hinnehmen. Gerade aus den Sätzen, die ein Arzt Namens Spry[18]) in seiner Abhandlung wiedergibt, könnte man auf reichliche Anwendung schließen. Im Gegensatz hierzu stehen aber wiederum die Niederschläge von Meinungen der Wissenschaftler jener Tage. Allerdings wird der Impfung als einer erfolgreichen Maßnahme Erwähnung getan, so von Buchner (Hectoen, l. c. S. 241) und dem rühmlichst bekannten schwedischen Arzt und Kinderarzt Nils Rosen v. Rosenstein[17]*). Jedoch geht aus den Anmerkungen des Übersetzers seines Lehrbuchs, des Göttinger Klinikers Murray an dieser Stelle hervor, daß es mit der Verbreitung nicht so weit her war.

„Man vernimmt eben nicht, daß die Einpfropfung der Masern sich in England beliebt gemacht hätte; obgleich Herr J. Cook versichert, daß, nachdem Herr Home sie in Edinburg versucht, viele Ärzte in Schottland seinem Beispiel gefolgt sind."

Auch Cullen[5]), ein Zeitgenosse und Mitbürger von Home, erwähnte kein Wort in seinem praktischen Handbuch für die Medizinstudenten der Edinburger Universität. Erst in der deutschen Ausgabe des Cullenschen Werkes findet sich eine Anmerkung des Übersetzers, die auch erkennen läßt, daß die Impfung sich weiter nicht verbreitet hat[6]).

Über eigene Erfahrungen scheinen auch die Kliniker R. A. Vogel[22]) und S. G. Vogel[23]) nicht zu verfügen. Der erstere drückt sich vorsichtig aus: „Insitio morbillorum posset omnino in pestiferis epidemiis

*) Vgl. Berlin. Sammlung 2. 1770, S. 392.

Tabelle 1.

Nr.	Art und Herkunft des Impfstoffs	Alter des Impflings	Impftag	Klinische Erscheinungen bei den Impflingen	Tag des Exanthemausbruchs und Bemerkungen über dessen Aussehen	Allgemeine Bemerkungen
1	Blood taken from a measly child 2 days before.	7 months	21. 3.	**27. 3.** Hot, sneezing, eyes watery, no cough. — The wound on the right arm was dried up, but that on the left was running plentyfully. There was no inflammation on either.	**29. 3.** Three pustules on the face and one on back of a very florid colour. Still sneezes hot and restless. **30. 3.** About dozen out of a very florid colour. **1. 4.** A few more measles are come out, and larger than the former which were now beginning to dry. Sneezed a little, but no cough. **2. 4.** Still sneezing. A few more out in the face, the former gone. **3. 4.** Spots still out. **4. 4.** Measles going off.	This subjects had „a scabbey head", running behind the ears, and an eruption over its body, before it was inoculated. **4. 4.** This child has been free of all eruptions ever since.
2	Same as in 1, but kept ten days loosely in my pocket book. I was afraid, when I used it, that it was too weak.	8 years	27. 3.	The 6th day this child sneezed much, but never was hot or struck out.		„This child took the measles in the natural way, about 2 months afterwards, which inclines me to think that this failed; not from any particular disposition of the child, but from a deficiency of morbillous matter."
3	The blood was taken the day before, for that the cotton was yet moist.	about 6 years	20. 4.	**27. 4.** Hot, restless, sneezing. **28. 4.** A great quantity of water comes out of the eyes. Her eyes cannot bear the smallest light, but not in the least inflamed.	**30. 4.** Has had the measles out since yesterday. **1. 5.** Measles out. **2. 5.** Measles gone.	Turned hot, thirsty, a little feverish, with a white tongue, and diminished appetite the next days after she was inoculated. I am apt to think that this was rather owing to fear from the incisions, or to cold, than to the nature of the disease, as I never have seen the matter affect others so soon.
4	Same as in 3.	3 years	20. 4.	**27. 4.** Hot, to sneeze.	**30. 4.** Some measles out. **2. 5.** Measles pretty large. **3. 5.** They were still to be seen out but disappeared next day.	

5	Same blood now 14 days old, but carefully kept in a glass.	8 years	3. 5.	**10. 5.** Uneasy. **11. 5.** Running at her eyes, but no inflammation, sneezes much and coughs a very little.	**12. 5.** Some spots have appeared. **13. 5.** About 2 dozen out. **15. 5.** All the measles gone.	
6	Was inoculated with the same matter.	8 months	3. 5.	**10. 5.** Hot, sneezing, to have a running from the eyes.	**13. 5.** 3 dozen of measles appeared. **15. 5.** Are yet to be seen, but beginning to disappear.	
7	Inoculated with the same blood kept five weeks.	8 years	25. 5.	No symptoms.		
8	Inoculated with blood taken May 27th from a girl who had a great quantity, very considerable fever and difficulty of breathing.	13 years	3. 6.	**9. 6.** Hot, sneezing, little cough.	**12. 6.** No eruption.	I was afterwards told that this girl had the measles 2 years ago and that the mother had been led to this from the view of gain.
9	Inoculated with the same blood as in 8 but 18 days old.	5 years	14. 6.	**18.6.** Shivering, headache, sneezing, hot. **20.6.** No cough, weak and watery eyes.	**21. 6.** Measles beginning to appear. **22. 6.** More measles came out. **23. 6.** Measles still out. **24. 6.** Almost all gone.	
10	Being afraid that the blood taken May 27th was now too old and being uncertain whether some, taken June 27th, would answer, as the person from whom it was taken was not feverish, I made use of them both mixed together.	18 months	6. 7.	**9. 7.** Feverish. **10., 11. 7.** Better. **12. 7.** Coughed and sneezed. **17. 7.** No cugh and sneezing.	**14. 7.** Had many spots out this morning, but almost all gone in again. **15. 7.** A great many measly spots out, but especially on the sides and thighs, where they almost touch one another; — sneezes little, coughs more. **17. 7.** Spots disappearing.	This child took the measles again, August 20th. The spots were more numerous, and run more together and the disease was attented with a severer cough and a little difficulty of breathing. A natural looseness carried off these symptom. Was this disease owing to a new infection, or was it the affect of the inoculation? I am of the latter opinion; because, immediately after the first measles it was seized with a swelling of the parotic gland, a proof, that all the matter was not carried off by the eruption: this continued during the interval, with a constant cough and sneezing: besides, there was not another natural measles in the town or country, so far as I could hear. I have seen several cases in the natural way, where one infection produced 2 eruptions. Why may it not likewise in the inoculated?

Tabelle 1 (Fortsetzung).

Nr.	Art und Herkunft des Impfstoffs	Alter des Impflings	Impftag	Klinische Erscheinungen bei den Impflingen	Tag des Exanthemausbruchs und Bemerkungen über dessen Aussehen	Allgemeine Bemerkungen
11	Blood taken 2 days ago from the former patient.	8 months	29. 8.	**7. 9.** Hot, restless, droughthy.	**7. 9.** Some spots seen yesterday. **8. 9.** About a dozen and half of spots. **9. 9.** Spots almost gone.	
12	With the same blood as in 11. — (3 days old).	18 months	30. 8.	**7. 9.** Coughed and sneezed.	**8. 9.** About three dozen of spots to be seen.	These two last experiments were tried at the time when there were no natural measles; and consequently in a time year very opposite to the disease.
13	I put into the nose of a child, for an hour some cotton, which had been for some time in the nose of a measly pa ient, the fourth day of the eruption.	./.	25. 5.	But no disease followed.		
14	Some cotton into the nose of a child which had been for an hour in the nose of a measly child the day before.	2 years	11. 6.	But no disease.		That I might see the difference of the disease, when it is communicated by the lungs alone and when by the skin alone. — I cannot, from these three experiments say, that the disease may not be inoculated this way; for the children let the cotton remain too short time in their noses.
15	Put some cotton dipt in measly blood May 20th into the nose of a child.	./.	13. 6.	But no disease.		

suum usum habere." Er glaubte, daß man auch mit Speichel oder mit Hautschuppen zum Ziele gelange. Vogel, der Sohn, steht der ganzen Frage noch zweifelnder gegenüber:

„Es sollen mehrere Ärzte in Schottland seinem Beispiele gefolgt sein, es ist aber nichts Genaues davon bekannt worden. Auch habe ich sonstwo nirgends weitere Spuren davon finden können." — — — „Doch scheint die Maserninoculation im ganzen weit weniger zu bedeuten und viel weniger Bedenklichkeit zu haben als die Pockenimpfung, gleichwohl zweifle ich sehr, ob sie sehr in Aufnahme kommen wird, da die Masern viel seltener töten und vielleicht auch leichter wiederkommen. Ich würde sie aber dringendst empfehlen, wenn eine bösartige Epidemie in der Nähe wäre."

Ihm schließt sich der große Kliniker der Universität Pavia, Borsieri[2]) (Burserius) in seinem damals weitverbreiteten Lehrbuch an, nachdem er vorher kurz sich über Homes Versuche rein berichtend ausgelassen hat: „Nihilo tamen minus morbillorum insitio paucos admodum sectatores habuit sic ut pene iam desueverit."

Es sei zum Schluß die Meinung von Erasmus Darwin[7]) wiedergegeben — den Rest der kleineren Geister hier aufzuführen, ist nicht meine Absicht, wesentlich Neues bringen sie nicht —, der von der Überimpfung des Nasensekrets sich einen Erfolg versprach: „The blood, I conjecture, would not infect, nor the tears; perhaps the mucous discharge from the nostrils might suceed." Am Ausgang des Jahrhunderts hat wohl noch einmal eine Impfung stattgefunden. Stewart[19]) gibt hierüber folgende Nachricht:

„On the authority of the late Colonel Green, it is confidently stated that his relative, Dr. Green, of Greenwich, R. I., inoculated in the year 1799, three young persons in his circle, with blood taken from the eruptive surface of a patient laboring under an aggravated form of measles; and that these cases of inoculation were entirely successful, so that the distinctive characters were recognized by all who saw them."

„Erfolgreich" natürlich in dem Sinne, daß bei den Impflingen die Masern ausbrachen. Die näheren Umstände sind kaum angedeutet, so daß zur Beurteilung diese Fälle von Green wohl ausscheiden dürften.

Es ist ja uns allen bekannt, wie bis in unsere Tage hinein die Vaccination noch die Gemüter erregt und in Fragen der Weltanschauung und Politik in unverständlicher und sinnloser Weise hineingezogen wird. Wieviel mehr dies bei der Variolation der Fall war, können wir uns daher vorstellen und wissen wir aus den zeitgenössischen Berichten. Es ist daher kein Wunder, daß auch vom rechtlichen Standpunkte aus die Frage der Masernimpfung betrachtet wurde. Ein Arzt, Joh. Aug. Böhme[2]), widmete ihr seine Inaugural-Dissertation. Der Verfasser weist auf die begutachtenden Worte eines Tissot und Rosenstein hin und glaubt sich veranlaßt, da niemand bisher den Standpunkt des öffentlichen Rechtes hierzu untersucht habe, dies nun selbst zu tun. Die Schrift bringt sonst eine allgemeine Übersicht über das Thema der Inokulation ohne besondere Gesichtspunkte oder Kritiken aufzuweisen. Für uns ist nur § 3 von Interesse:

Num licita sit morbillorum insitio? Inquiritur.

„ . . . Opus idcirco est, ut in quaestionem: num morbillos inserere liceat? paulo exactius inquiramus, atque momenta, ei dirimendae inseruienta, altius repetamus. Actio moralis licita est, quando legibus, nec divinis, nec humanis contradicit; illicita vero, quae cum istis legibus non convenit, ut homicidium, suicidium, furtum et aliae. Num quid ergo morbillorum insitio licita est? Legibus certe humanis non contradicit, quae hac in re hucusque nil definiunt. Nec per Deum est illicita. Leges enim divinae vel scriptae sunt vel humano genere inditae, atque, ut ita dicam, instillatae. Illae in Scriptura sacra continentur, cuius ne ullus exstat locus, qui morbillorum insitionem improbet; hae omnes, ut reliquae, ita sunt comparatae, ut ad hanc simplicissimam redeant: Perfice temetipsum per actiones tuas morales internas externasque quantum possibile, ex qua, alia proximi perfectionem concernens, prono fluit alveo. Quare insitio morbillorum, si cum hac lege conspiret, licita, si vero eidem contradicat, illicita erit. Undenam vero haec determinabimus? Morbilli, tam naturales, quam artificiales, malum quodam corporis humani ponunt, morbillos etiam, quantum morali certitudine assequi possumus, plane evitare non possumus; sequitur ergo, ut eos secundum legem universalem eligamus, de quibus eminentiore morali certitudine cognoscimus, fore, ut corpus humanum longe minus imperfectum reddant. Imperfectio autem corporis humani, cum hac in dissertatione ex morbi gravitate eiusque noxa, et quod adfert, incommodo, dimentienda veniat: morbillorum sine dubio insitio licita erit, quando probari potest eam morbillos minus perculosos producere; commoda porro naturalium non solum, sed et plura adferre; incommoda dein, eorum minuere, tollere; aliis demum noxis carere. Quodsi contra ea horum omnium contraria evinci queant, insitio morbillorum non poterit non nociua illicita esse. Quae cum ita sint videmus, de morbillorum inoculatione id non minus valere, quod variolarum insituarum patroni, nostris maxime temporibus, contra Illustr. de Haen urgent; quaestionem nempe moralem: utrum methodus insitua licita sit? redire ad physicam illam: utrum methodus insitua naturali longe minus nociua sit? Horret hanc sententiam Illustr. de Haen, eam religioni adversam esse censens, quod utinam probasset potius, quam argumentis tanto certe viro indignis, sustentare annisus esset! Sed multo haec, cum me brevem esse oporteat, adque ad ea transeo, quae ex stabilitis principiis methodi morbillorum insituae innocentiam evincere possunt."

Diese Ausführungen klingen so überzeugend, daß wohl kein Widerspruch sich damals regte. Denn wer hätte gegen die vom Verfasser mit solcher Überzeugung nnd Sicherheit vorgetragenen Gründe etwas Besseres bringen können? Ich schließe den Abschnitt mit dieser theologisch-juristischen Verteidigung der Masernimpfung. Ob sie den Schluß zuläßt, daß die Köpfe sich dergestalt über die Einführung der Masernmokulation erhitzt hätten wie über die Pockenimpfung, oder ob sie eine „Doktorfrage" sein sollte, glaube ich doch aus allem, was wir bisher über die praktische Anwendung der „Morbillisation" im 18. Jahrhundert wissen, im Sinne der zweiten Frage beantworten zu müssen.

b) Im 19. und 20. Jahrhundert.

Es ist interessant zu beobachten, wie wenig der im Grunde gesunde Gedanke einer „Morbillisation" in einem für ähnliche Verfahren so empfänglichen Zeitalter Wurzel gefaßt und Keime getrieben hat. Denn nur ganz kümmerliche Schößlinge haben die beiden folgenden Jahrhunderte hervorgebracht. Um so erstaunlicher ist dies, weil die Masern, wie jeder Praktiker und Hygieniker weiß, eine Krankheit sind,

die in hervorragendem Maße die allgemeine Sterblichkeit beeinflussen. Auf dem durch sie geschwächten Organismus ist nicht nur ein günstiger und fruchtbarer Nährboden für die Tuberkulose, sondern auch für andere schwere Krankheiten des Kindesalters. Mag sein, daß die Nachprüfung der Homeschen Versuche von angesehener Seite die allgemeine Einführung verhinderte, mag sein, daß die Masern durch andere Krankheiten — Fleckfieber, Blattern, durch den Bauchtyphus in seiner uns vertrauten klassischen Form — in den Hintergrund gedrängt wurden, trotz allem ist die völlige Vernachlässigung der Masernimmunisierung erstaunlich. Als einziges Massenexperiment während einer Epidemie hebt sich dasjenige von Katona haraus. Um dasselbe gruppieren sich mit mehr oder minder Sachkenntnis unternommene tastende Versuche. Doch folgen wir chronologisch.

Gleich zu Anfang des 19. Jahrhunderts steht eine Übertragung, über deren positiven Ausfall neuerdings Zweifel geäußert wurden. Es ist der von Willan[16]) in seinem Lehrbuch der Hautkrankheiten beschriebene Fall. Die Stelle lautet nach der von Friese herausgegebenen Übersetzung (l. c. S. 165): „... bei vielen Personen von verschiedenem Alter zeigen sich, während die Eruption ihre Höhe erreicht, lymphatische oder Frieselbläschen*) am Nacken, auf der Brust und auf den Armen.“

Willan hat also mit seinen eigenen drei Impfversuchen keinen Erfolg zu verzeichnen, dagegen hat Mr. Wachsel (die Frage, ob dies ein Arzt oder ein Laieninokulator gewesen ist, bleibt offen) mehr Glück gehabt. Wir sehen, daß wie bei den früheren echten Pockenimpfungen auch hier ein Fall einer doppelten, allerdings bewußten, Krankheitsübertragung vorliegt, Masern plus Kuhpocken! Erst kam letztere zur Blüte, dann traten nach einer Inkubation von 16 Tagen die ersten

*) „Ich impfte um dieselbe Zeit drey Kinder mit der in diesen Bläschen enthaltenen Flüssigkeit, allein die Impfung blieb ohne Wirkung. Ein ähnlicher im Impfungshospital unternommener Versuch ist dagegen besser geglückt. Richard Brookes, 18 Jahre alt, wurde am 6. Januar 1800 von Mr. Wachsel mit der aus frieselartigen Bläschen, die bei den Masern vorkommen, gewonnenen Flüssigkeit und mit Kuhpockenimpfstoff geimpft. Am 10. Januar fand man an den beiderseitigen Impfstellen etwas Röthe und Erhabenheit des Oberhäutchens. Den 15. Januar: Die Röthe, welche die Stelle umgab, wo die Masernlymphe eingeimpft worden war, hatte sich verloren, dagegen sah die Kuhpocke frisch und schön aus. Den 18. Jan.: Die Kuhpockenkrankheit war vorüber. Den 22. Jan.: Der Kranke bekam heftigen Husten, Niesen und wäßrichte Augen, mit kaltem Schauder und großer Hinfälligkeit. Den 28. Jan.: Die Masern kamen zum Vorschein; seine Augen waren entzündet, und die Augenlider geschwollen. Den 29. Jan.: Der Ausschlag hatte sich über die ganze Oberfläche des Körpers verbreitet; es stellte sich häufiger Husten und starkes Fieber ein. Den 1. Febr.: Der Ausschlag war im Abnehmen, Husten und Fieber hatten sehr nachgelassen. Von dieser Zeit an besserte es sich allmählich und am 12. Febr. wurde der Patient gesund entlassen. — Drey Kinder aus einer Familie, die von ihm angesteckt worden, bekamen den gewöhnlichen Masernausschlag am 10., 11. und 13. Febr. Von diesen ging die Krankheit wieder auf andere im Hause befindliche Kinder über; bei dreyen derselben erfolgte der Ausbruch am 3. März, bei einem am 15., bei einem am 18., bei einem am 20., und bei einem am 9. April.“

Masernvorboten auf, die weitere 6 Tage später zum vollen Krankheitsbild sich ausgestaltet hatten.

Dieser Fall wird verschieden beurteilt. Willan buchte ihn als positiv, auch Thompson u. a.*) betrachteten ihn in dem gleichen Sinne. dagegen will ihm Hectoen (l. c. S. 246) keine beweisende Kraft zuerkennen, weil der Ausbruch 22 Tage nach der Inokulation auf Rechnung einer natürlichen Infektion zu setzen sei. Meiner Ansicht nach können wir diesen Grund nicht gelten lassen. Denn hier sind zwei verschiedene Virusarten gleichzeitig in ein und denselben Organismus eingedrungen.

Sie hafteten, wie wir das aus den früheren Angaben des 18. Jahrhunderts bereits kennen, im Organismus fest, allerdings so, daß das Virus der Pocken schneller seine Wirksamkeit entfaltet als dasjenige der Masern, das verborgen auf seine Zeit wartet, um nach dem Verschwinden der Blattern hervorzutreten. Auf welchen biologischen Gründen dieses Vorherrschen des Pockengiftes über das Maserngift letzten Endes beruht, ist bis dato völlig dunkel. Vielleicht bringen die klassischen Untersuchungen Pirquets über das Zustandekommen des Masern- und Pockenexanthems Licht in diese Fragen. Pirquets Erklärung — Agglutination der Erreger in den Capillaren usw. — gibt uns eine Arbeitshypothese, von der aus weitergebaut werden könnte. Ehe wir jedoch in unserer Frage unbeweisbare Theoreme aufstellen, die der Sache und uns selbst nichts nützen, sei nur wieder auf die einfache Beobachtung und Feststellung der biologischen Tatsachen verwiesen.

Nach Hectoens Mitteilung soll noch im Jahre 1801 Chapman vergeblich versucht haben, Masern durch Blut, Tränen, Schleim von Bronchien, „eruptive matter in the cuticle, properly moistened“, zu übertragen. Nähere Einzelheiten fehlen.

Von neuem ist nach längerer Pause erst wieder ein holländischer Arzt, wenn auch in kleinerem Umfange, an die Immunisierungsversuche herangetreten. Es war dies Themmen[13]), der, veranlaßt durch seinen Prof. Thomassen à Thuessink[14]), die Homeschen Versuche nachprüfte. Gelegenheit gab eine ausgedehnte Masernepidemie schweren Verlaufs, die 1816 in den Niederlanden herrschte. Thomassen, dem wir eine ausgezeichnete monographische Bearbeitung der Masern verdanken, schien es „sehr ungewiß, ob Homes Versuche wohl so zuverlässig sind, daß man mit Sicherheit darauf bauen könne“. Er selbst hatte im Jahre 1784—85 in Edinburg den Dr. Home besucht, er hatte auch an dem klinischen Rundgang teilgenommen, und er sah sehr oft die Resultate nicht, die Home seiner Umgebung zeigte. Thomassen neigte im Gegenteil zu der Annahme, wie bereits andere vor ihm, „daß die Kinder auf gewöhnliche Weise im Hospital angesteckt wurden“ (in diesem Sinne beurteilte er ebenfalls den von Willan angeführten er-

*) Nach Hectoen, S. 246: Diese „Anderen“ konnte ich leider nicht ausfindig machen.

folgreichen Fall Wachsel). Ja, er geht noch schärfer mit Home ins Gericht. Er führt die Zeugnisse namhafter Ärzte auf (Black, Duncan, Cullen, Gregory), die zu gleicher Zeit in Edinburg mit Home lebten und arbeiteten und denen nach eigenen Aussagen „nichts von den Impfversuchen bekannt wurde“.

Die Versuche Themmens gestalteten sich nun nach Thomassens Angaben folgendermaßen (l. c.[3]) S. 163).

„1. Er nahm zuerst Blut mittels einer Lanzette aus einem Masernfleck zur Zeit der höchsten Blüte des Ausschlages und impfte auf gleiche Weise wie bei den Pocken, ein gesundes 4 jähriges Mädchen auf beiden Armen.

2. Auf ähnliche Weise impfte er einen gesunden 6 jährigen Knaben auf beiden Armen, indem er ein mit Blut getränktes Stückchen Kattun auf die Impfwunde legte und dasselbe 3 Tage liegen ließ.

3. Auf die Arme eines 3. Kindes legte er ein Vesicator; nachdem er die dadurch entstandene Blase weggenommen, legte er auf die wunde Hautstelle ein mit der Tränenfeuchtigkeit eines masernkranken Kindes getränktes Stückchen Baumwollzeug und befestigte dasselbe durch ein Heftpflaster.

4. Ein auf gleiche Weise mit der Tränenfeuchtigkeit durchzogenes Stückchen legte er auf den von der Oberhaut nicht entblößten Arm eines Mädchens und ließ es zwei Tage liegen.

5. Ein Lappen, welcher 48 Stunden auf der Brust eines masernkranken Kindes zur Zeit der höchsten Blüte des Ausschlages gelegen hatte, um ihn von dem Schweiß und dem Ausdünstungsmaterial durchdringen zu lassen, wurde auf den Arm eines gesunden Kindes gelegt, mit überfirnißtem Taffet und einem Klebpflaster bedeckt.

Alle diese Versuche mißlangen; — keins von den 5 geimpften Kindern hat die Masern bekommen.“

Die ganze Anordnung dieser Versuche, Ausschalten der Berührung mit Masernkranken usw., machten einen unbedingt zuverlässigen Eindruck. Auch Themmen hat, wie seine Vorgänger, sich aller nur möglichen „Impfstoffe“ bedient, die als Überträger des Virus in Betracht kommen konnten. Die günstigen Stadien — Höhe des Exanthems — ließ er nicht ungenutzt vorübergehen; jedesmal ohne Erfolg. Sein Lehrer Thomassen glaubte nach Ausfall dieser Versuche sein Urteil über die von Home veröffentlichten in folgenden Worten zusammenzufassen, die auch ein Schlaglicht auf die damals herrschenden Ansichten werfen:

„1. Ich glaube, daß man vollkommen berechtigt sey, an der Echtheit dieser Versuche zu zweifeln, da sie völlig im Widerspruch stehen mit den Erfahrungen Hoffmanns und anderer, welche sämtlich dafür sprechen, daß der Ansteckungsstoff bei Ausschlagskrankheiten nicht im Blute vorhanden sey und daß die Impfungen mit dem Blute und anderen Säften, sowohl bei den Blattern wie bei sonstigen Ausschlagskrankheiten bisher stets mißlungen sey.“

Wir gehen wohl nicht fehl in der Annahme, daß durch die vorsichtige Kritik an der Glaubwürdigkeit des Homeschen Impfverfahrens, die Thomassen übte, zumal in Deutschland der weiteren Betätigung auf diesem Gebiete jegliche Lust genommen wurde. Allerdings scheint bereits vorher, trotz des großen Praktikers Hufeland[6]) Empfehlung irgendeine ernstliche Anwendung oder Durchführung der Masernimpfung als vorbeugendem Eingriff in großem Stile nicht stattgefunden zu haben.

In Italien hat dann 1822 in Mantua ein gewisser Dr. Speranza[11]) versucht, die Methode zu neuem Leben zu erwecken. Das italienische Original lag mir nicht vor, und ich zitiere daher seine Beobachtungen nach der englischen Übersetzung, die Hectoen (l. c. S. 246/7) wiedergibt und den kurzen Notizen, die sich in dem Journal von Hufeland und Osann[12])*) finden.

„Die Einimpfung der Masern, welche schon einst Home und Horst mit Erfolg ausübten, ist nun neuerdings wieder mit Vorteil von Prof. Speranza während einer Masernepidemie angewendet worden, welche im Jahre 1822 zu Mantua herrschte. Er impfte 6 Knaben in einer Armenanstalt und sich selbst; die Phänomene der Impfungen erfolgten auf die gewöhnliche Art und es erfolgte eine milde und naturgemäße Masernkrankheit. Die Impfmethode war folgende: Ein leichter Schnitt ward in einen der lebhaftesten und größten Masernflecken gemacht, und mit der Spitze dieser mit dem ausfließenden Blut befeuchteten Lanzette wurden nun an dem Oberarm des zu Impfenden einige oberflächliche Stiche unter die Oberhaut gemacht und eine Binde umgelegt."

Das gleiche soll der Fall bei 4 anderen Personen gewesen sein, die auf dieselbe Weise behandelt wurden; auch in der Hand zweier Ärzte, Negri, der 2 Knaben, und Frigori, der sich selbst geimpft haben soll, wie Speranza mitteilt, die Methode zum Erfolg geführt haben. „Erfolg" in dem Sinne gesprochen, daß eine leichte Verlaufsform der Morbillen erreicht wurde.

Nach der Originalmethode von Home — Auffangen des Masernvirus aus der Wunde auf Baumwolltupfer und Anbringung auf den Arm, ehe ein Schnitt gemacht werde — will Speranza keine günstigen Resultate gesehen haben. Insofern liegt seinerseits ein Irrtum vor, als Home seinen eigenen Worten nach stets auf den Schnitt beim Impfling die mit Material getränkte Watte legte. Von demselben Verfasser stammt ferner die Nachricht, daß bereits 1806 in Parma ein Arzt Namens Rasori während einer Epidemie seinen Neffen geimpft hatte: etwas Blut von den exanthematischen Stellen eines Masernpatienten, mit der Nadel übertragen, hatte den gewünschten Erfolg.

Wir müssen diesmal Hectoen zustimmen, der die Versuche Speranzas nach dessen Schilderung als nicht beweisend ansieht. Denn genauere Beschreibung der erzeugten Masern fehlt, ebenso die Angabe über Fernhaltung natürlicher Ansteckungsquellen.

Erst 1830 hat ein deutscher Professor Albers in Bonn[1]) sich von neuem der Sache gewidmet. Er hat teils nach der Methode von Home, teils nach der von Themmen geimpft. Er wählte 4 Kinder aus einem Stadtviertel, das im Laufe der Epidemie noch nicht von den Masern erreicht worden war. Die „Blutimpfe" nahm er von einem 5 Jahre alten masernkranken Mädchen am 2. Tage des Ausbruchs der Krankheit, zur Blütezeit des Exanthems. Seine Versuchsprotokolle sind folgende (l. c. S. 543):

---

*) Diese Notiz hat zu der irrtümlichen Auffassung, wie auch Hectoen berichtet, Veranlassung gegeben, als ob Speranza sich selbst geimpft hätte (s. a. Thomas, l. c. S. 36).

„1. Dem 5 Jahr alten J. M. von hier wurde das Blut in die frische Schnittwunde des Arms in der Art beigebracht, wie man Kuhpockenimpfstoff einbringt. Der Kranke wurde schnell in seine Wohnung zurückgebracht. Keine Masern erfolgten. Erst nach 5 Wochen, als auch in diesem Stadtviertel die Masern grassierten, wurde J. M. in einem gelinden Grade von der epidemischen Krankheit befallen.

2. Die 6 Jahre alte M. M. wurde in derselben Weise, aber ohne Erfolg geimpft. Nach 6 Wochen bekam sie mit ihren Geschwistern die Masern.

3. Die 4 Jahre alte J. M. wurde durch 3 Einschnitte in die Oberhaut des Arms verletzt und auf die Wunden mit Blut angefeuchtetes Läppchen gelegt, das von der masernkranken H. genommen war. Die Läppchen blieben 3 Tage liegen. Kein Ausschlag erfolgte. Auch blieb das Kind während der ganzen Epidemie verschont.

4. Die 7 Jahre alte M. W. wurde in derselben Weise geimpft, aber ohne Erfolg, 4 Wochen später bekam sie die Masern, wie die übrigen nicht geimpften Geschwister masernkrank wurden."

Mit Recht schließt Albers aus seinen Beobachtungen, daß der spätere Ausbruch der Masern bei seinen Impflingen nicht auf Rechnung der Impfung selbst zurückzuführen sei, denn eine Inkubation von 4 Wochen sei wohl ungewöhnlich. Wir stimmen diesem wie auch nach allem, was wir bis jetzt über die Inokulationen von Home wissen, bei, dessen Versuche auch aus den bereits früher mitgeteilten Gründen ebenfalls bei Albers ob ihrer einwandfreien Durchführung hervorriefen. Doch meint er, es liege, abgesehen von der Glaubwürdigkeit der Versuche des schottischen Arztes, immerhin die Wahrscheinlichkeit vor, „daß das Blut nicht der Träger des Ansteckungsstoffes der Masern ist, da die genauen Versuche von Themmen ebensowenig wie die meinigen Erfolg hatten". Als unterstützende Tatsache führt er die Beobachtung an, die vom Standpunkte der experimentellen Krankheitsübertragung akuter Exantheme unsere Aufmerksamkeit weckt: „Es ist mir auch aus dem Grunde wahrscheinlich, daß Impfungen mit dem Blute von Masernkranken erfolglos sind, weil Impfungen mit dem Blute von Röteln- und Scharlachkranken bei zweien, wie die Folge lehrte, ansteckungsfähigen Individuen gleichfalls keinen Erfolg hatten."

In großem Maßstabe hat 1841/42 in Ungarn Katona[6]) Massenimpfungen gegen Masern vorgenommen: 1122 Personen während einer ausgedehnten und bösartigen Epidemie. Er behauptet, „vollkommene Präservation" erzielt zu haben, denn die Geimpften seien „sofort von dem Exanthem in so gelindem Grade befallen worden, daß die Krankheit ohne Nachteil verlief", und weiter:

„Homes und Speranzas Beobachtungen kann ich mit sehr zahlreichen und durchgehends gelungenen Impfungen nur bestätigen, denn unter 100 Geimpften bekamen nur 7 keine Masern, bei den übrigen nahmen sie aber einen so gelinden Verlauf, daß sie von der zufällig ausbrechenden Krankheit hierin ganz verschieden waren. Tödlich wurde kein durch Impfung erzeugtes Exanthem.

Die Impfung selbst wurde vollzogen, indem ich während der Florescenz des Exanthems aus der mit Blut vermengten Flüssigkeit eines aufgeritzten Masernbläschens mit der Impfnadel etwas nahm und sofort wie bei der Impfung der Blattern impfte; manchmal dienten dazu die Tränen eines Masernkranken. Um die Einstichstelle bildete sich ein roter Hof, welcher allmählich verschwand und dieselbe bald unkenntlich machte; unterdessen stellte sich am 7. Tage nach dieser Impfung Fieber ein, und sofort die bekannten Prodromi der Masern, welche

gewöhnlich 2 bis 3 Tage später, also am 9., höchstens am 10. Tage nach der Impfung ausbrachen und nach der Art der gewöhnlichen, jedoch viel gelinder verliefen. Am 14. Tage nach der Impfung verschwand gewöhnlich das Fieber, das Exanthem wurde blasser, Abschuppung trat ein und oft eine kleine Diarrhöe. Am 17. Tage nach der Impfung und 7 bis 8 Tage nach dem Ausbruche des Exanthems waren die Geimpften als genesen zu betrachten. In 2 Fällen kam das Exanthem erst am 13. Tage zum Vorschein."

Einige Jahre später, 1850, hat Mac Girr[7]) (Hectoen l. c. S. 249) in einem Waisenhaus, in welchem gerade die Krankheit herrschte, die Impfungen angewandt. Er ging folgendermaßen vor:

„Early in December the first case of measles was brought into the female asylum. I proceeded to inoculate from this case when the eruption was at its hight. Blood was drawn from a vivid exanthematous patsch on the diseased child's arm, and inserted into the arms of . . . three children . . . On the fourth, sixth and seventh days, after the inoculation, the measles appeared, pursuing a regular and typical course", und weiter „the cases of all those inoculated, commencing from the fourth to the ninth day after inoculating, proceeded regularly with the ordinary symptoms of simple measles to convalescence which was speedy and complete."

Hectoen fällt über die Versuche Mac. Girrs das Urteil, daß sie als einwandfrei nicht zu betrachten seien. Denn die angegebene Inkubationszeit beweise klipp und klar, daß die Infektion vor den Impftagen selbst stattgefunden haben müsse. Daß die Nichtgeimpften den Geimpften gegenüber einen leichteren Krankheitsverlauf nicht durchzumachen hatten, hält Mac. Girr für eine seltene Anormalität. Sei dem wie ihm wolle, Hectoen bleibt bei seiner Behauptung, daß Mac. Girrs Versuche nichts beweisen, da sie in einem verseuchten Hospital vorgenommen seien. Für diese Angaben muß ich Hectoen als Zeugen anführen, weil der vollständige Urtext für mich nicht erreichbar war.

Den vorhergehenden mehr oder minder genauen Mitteilungen, aus denen nur die von Willan, Themmen und Albers Anspruch auf einwandfreie Technik, Beobachtung und Urteil haben und sich daher abheben, reihen wir hier die sehr wichtige, wenn auch auf winziges Material sich stützende Angabe von v. Mayr[8]) an. Er hatte 1848 zwei und 1852 vier Kinder mit Masernblut geimpft.

„Es wurde mit einer Impflanzette aus dem angeritzten Mittelpunkte eines Masernfleckes genommen (Blut), und wie Impfstoff auf die Haut des zu impfenden Kindes übertragen; es traten in diesen Fällen in einem bestimmten Zeitraume alle Erscheinungen des Masernausschlages ein; an zweien, welche die Masern vor 3 Jahren überstanden hatten, blieb die Impfung ohne Erfolg. Es läßt sich übrigens mit aller Wahrscheinlichkeit annehmen, daß auch die durch das Blut gesetzten Exsudate und die Hauttranspirationen Träger des Kontagiums seien. Indem aber eine Ansteckung durch das Blut bei Kindern im gewöhnlichen Verkehre unmöglich ist, so spielt eigentlich die Schleimsekretion in Weiterverbreitung der Krankheit die erste Rolle."

Hieraus leitete er die Ansicht ab, das Blut Masernkranker sei ansteckend*). Unsere besondere Aufmerksamkeit verdienen jedoch seine

*) Es scheint tatsächlich sich nur um einen Druckfehler, wie Jürgensen meint, zu handeln, wenn Mayr in seiner Bearbeitung des Kapitels „Masern" in Hebras Abschnitt über akute Exanth. u. Hautkr. (Virchows Handb. d. spez.

Übertragungen von Nasenschleim auf die Nasenschleimhaut dreier gesunder Kinder; bei zweien von ihnen folgte nach 13 Tagen ein echter Masernausschlag. Das Wichtigste: die auf diese Weise Geimpften blieben von einer späteren Ansteckung während einer Epidemie bewahrt. Hier sein Bericht:

„Ich vollzog sie mit Bewilligung der Eltern an 2 gesunden, in weit voneinander entfernten Stadtteilen wohnenden Kindern zur Zeit, wo die Epidemie schon erloschen schien. Der Nasenschleim wurde flüssig in einer Glasröhre aufbewahrt und auf die Nasenschleimhaut der beiden Kinder am nämlichen Tage übertragen, Bei dem einen stellten sich 8 Tage, bei dem andern 9 Tage danach die ersten Zeichen des Schnupfens und zwei Tage später das Katarrhfieber ein. Der Ausbruch des Exanthems erfolgte an beiden am 13. Tage abends, und derselbe verlief regelmäßig und milde. Als nach 2 Monaten in jenen Punkten die Masern epidemisch herrschten, blieben diese 2 Kinder zur Freude ihrer Eltern von der Krankheit befreit. An einem skabiösen Kinde mißglückte später ein ähnlicher Fall.“

Mit Schuppen und „Hautdunst“ war Mayr nicht imstande gewesen, die gleiche Krankheit bei gesunden Kindern hervorzurufen. Lokal wies die Impfstelle keine Spur irgendwelcher Veränderung auf, auch bevorzugte diese Stelle das Exanthem beim Ausbruch nicht durch früheres Erscheinen.

Wie als letzter und schwacher Sproß einer nie zu voller Entwicklung gelangten Pflanze nimmt sich der Bericht von Bufalini[2]) über seine Impfungen aus, die er 1869 veröffentlichte, obwohl er sie bereits 15 Jahre vorher, 1854, vorgenommen hatte. In dem vorhandenen Referat, das durch Ullersperger auf uns gekommen ist, heißt es folgendermaßen:

„In Betreff der Eigentümlichkeiten des Kontagiums gibt er nun an: 1. die Übertragbarkeit durch Impfung. Zum tatsächlichen Beweise beruft er sich auf Dr. Home, dem dieses während der hochgradigen morbillösen Konstitution von 1758 zu Edinburg in 12 Fällen 7mal gelungen ist; ferner auf Speranza, Horst, Percival und von seinen Landsleuten auf Locatelli*), Rossi, Figueri und andere. Er selbst hatte vor 15 Jahren im Spitale von Grosseto bei 6 Individuen die Impfung versucht, welche auch bei 4 derselben anschlug. Dabei bleibt zu bemerken, daß in einem Fehlfalle Epidermisschüppchen waren verwendet worden. . . . in bezug auf Prophylaxis bespricht Bufalini kritisierend 3 Punkte: 1. Impfung der Masern von einem Individuum auf das andere. Er erhebt dagegen folgendes Bedenken: Die von ihm beobachteten Epidemien waren durchaus nicht bösartiger Natur. Dagegen läßt er auch deshalb im allgemeinen den Einwurf nicht zu, daß man mit Inokulationen gutartiger Masern eine bösartige Eruption veranlassen könnte.“

Es ist bisher Hectoen (l. c. S. 250) unmöglich gewesen, unter den angeführten Namen der italienischen Maserninokulatoren irgendeine Spur literarischer Belege ausfindig zu machen. Wenn etwas Wesentliches und

---

Pathol. u. Therap. 3. 1860) S. 106 sagt: „Die von mir in den Jahren 1848 und 1852 angestellten Blutinokulationen gaben ein negatives Resultat.“

*) Es kann sich nur um den Kliniker Giacomo Locatelli handeln, den Nachfolger Peter Franks in Mailand. Er hat, wahrscheinlich nach 1782, eine Schrift herausgegeben: „Sull innestamento del morbillo“ (nach Gurlt-Hirsch, IV, S. 18/19). Herr Professor Corsini hatte sich in liebenswürdiger Weise der Aufgabe unterzogen, nach Locatellis Werk zu suchen. Leider vergeblich.

Wichtiges zu der immerhin seltenen Maßnahme von ihnen zu sagen gewesen wäre, hätten die Betreffenden sich die Gelegenheit nicht entgehen lassen, ihre Erfahrungen mitzuteilen. Daß diese Annahme richtig ist, beweist das analoge Verhalten der damaligen Ärzte für und wider die Pockenimpfung, die unzählige Dissertationen, Traktate und Zeitschriften hervorrief. Der Stoff hierzu war unerschöpflich, wieviel mehr hätte er es bei einer verbreiteten Masernimpfung sein müssen?

Fast ein Menschenalter lang hörte und sah man nun nichts von ihrer Anwendung. Der Gedanke war eingeschlafen. Nicht einmal durch die Einführung der Zwangsimpfung für die Blattern in den meisten Kulturländern war er irgendwie zum Leben erweckt worden. Da erschien es doch dem „Vaccinator to the Faculty of Physicians and Surgeons" in Glasgow, Hugh Thompson[15]), der Mühe wert, die so sehr vernachlässigten Masernübertragungen vom immunisatorischen Standpunkt aus von neuem zu prüfen. Er las sich die Protokolle von Home genau durch*) und verglich die Versuche von Wachsel, Speranza und Katona untereinander. Er kam zum Schluß, sie seien als einwandfrei anzuerkennen. Er glaubte, daß gerade die verkürzte Inkubation von 9 oder 10 Tagen gegenüber der natürlichen von 12 bis 14 Tagen immerhin bemerkenswert für die künstliche Übertragung sei. Doch fiel ihm als erfahrenem Impfarzt auf, daß im Gegensatz zu Katona, der von einer deutlichen lokalen Reaktion sprach, Home sich in seinen Protokollen jeder Mitteilung darüber enthielt. Er glaubte, dieses Ergebnis auf die soviel als möglich oberflächlich gehaltenen Einreibungen und Einschnitte zurückzuführen. Dies wollte er auch bei seinen Impfungen angewendet wissen, verbunden mit der Verwendung eines anderen krankheitserregenden Stoffes als des Blutes:

„I am of opinion, also, that the use of blood for inoculation — which, we all know, is objectionable, as containing the germs of other diseases than that which we desire to communicate — might be dispensed with. I imagine that by raising a small blister, about the size of a sixpence, say, on a part where the efflorescence was most abundant, the serums fluid contained would be charged with the germs of the morbillous matter."

In diesem Sinne ging er bei seinen Versuchen, zwei an der Zahl, vor:

„I raised two small blisters on the back of a child's arm, on the site of two measly patches, by applying a little liq. episphasticus, and in six hours had produced vesications from which I obtained a tube of serous fluid, with which I inoculated two children, aged respectively 4 years and 19 months, making two insertions in each on the left arm. Thinking the inoculations insufficient, I obtained next day another tube of serous fluid from the blisters, which had again filled, and made other two insertions in each child, this time on the right arm.

For the first two days after the inoculations the insertions presented a papulous appearance which thereafter died away graduall slight catarrhal symptoms, consisting of coryza, watering of the eyes, and occasional cough, have been present — now the twelfth day since the inoculations, but no eruptions on skin or other general affection.

I am of opinion that the inoculations have falled."

*) In seiner Arbeit abgedruckt.

Bei dem schwachen Aufflackern dieser von Thompson nochmals zu neuem Leben angeblasenen Flamme, die gleich darauf verlöschte, war es seit 1890 geblieben. Mit der praktischen Ausarbeitung einer Impfmethode gegen die Masern hatte sich niemand mehr beschäftigt. Die Frage nach der Ätiologie der ansteckenden Krankheiten, nach der Immunität und der Fülle neuer biologischer Tatsachen auf dem Gebiete experimenteller Naturforschung, verbunden mit einer ständig sich verfeinernden Technik, die sich in ausgeklügelten Arbeitsmethoden überbot, suchte man den feinsten Vorgängen der physiologischen und pathologischen Biologie nachzugehen. Auf welche Wege durch die herrschenden Forschungsrichtungen gerade in der uns hier angehenden Frage die Gedankengänge sich verirrten, zu voreiligen, sogar apodiktischen Schlüssen kamen, wird noch zu zeigen sein. Neben den überragenden Entdeckungen der 90er Jahre und des Anfanges des neuen Jahrhunderts über die Immunitätsvorgänge im menschlichen und tierischen Organismus, der Chemotherapie, der Bearbeitung ätiologischer Rätsel der Tropenkrankheiten, der mächtig sich entwickelnden medizinischen Protozoologie, unterblieben Immunisierungsversuche gegen die „volkstümlichsten" Kinderkrankheiten, Masern, Scharlach und Diphtherie. So wird man verstehen, daß nach dem Abklingen der ersten Begeisterung für viele „hochwichtig" gehaltenen Fragen, nach dem Sammeln, Ordnen, Verbessern und Reinigen des neuen schier unübersehbaren Tatsachenstoffes, die Masernimpfung, schon weil die Morbillen selbst nicht solch eine lebensbedrohende Krankheit wie Scharlach, Meningitis und Diphtherie zu sein schienen, vollständig aus der wissenschaftlichen Besprechung verschwand.

Erst ein amerikanischer Kinderarzt, Herrmann[4]), lenkte 1915 von neuem die Aufmerksamkeit auf den Nutzen einer Masernübertragung als vorbeugender Maßnahme. Er erklärte an Hand von Statistiken, die Zahl der Masernerkrankungen bleibe sich gleich und nehme nicht im mindesten ab. Einzig und allein die Immunisierung gegen Masern könne die Erkrankungsziffer herabdrücken.

Anlehnend an die Tatsache, daß das Maserngift im Nasenschleim 24 Stunden vor Ausbruch des Exanthems zu finden ist, entnahm er zu diesem Zeitpunkt bei sonst gesunden Masernkindern Proben von Nasenschleim mittels Tupfer und übertrug ersteren geradenwegs auf die Nasenschleimhäute der zu inokulierenden Kinder. Auf diese Weise hat er 40 Kinder behandelt, und zwar in folgendem Alter: 1: $2^1/_2$ Monate alt, 4: 3 Monate, 3: $3^1/_2$ Monate, 6: 4 Monate, 15: $4^1/_2$ Monate. Die Tatsache, daß Kinder unterhalb 5 Monaten relativ immun gegen Masern sind, ferner daß um den 6. und 7. Monat herum die Krankheit in milderer Form auftritt als ein Zeichen der gegen Ende des ersten Lebensjahres weniger ausgesprochenen Immunität, welche gerade im 2. Lebensjahr vollständig fehlt und die große Sterblichkeit an Masern in diesem Lebensalter erklärt, und die Annahme, daß der kindliche Organismus unterhalb dieser Altersgrenze deshalb leichter mit der Bildung von Antikörpern reagiere, bestimmten Herrmann, den größten Teil seiner Impfungen zwischen den 4. und 5. Monat zu legen.

Die Mehrzahl zeigte keine bestimmte Reaktion, 15 hatten eine leichte Temperatursteigerung, und bei einigen wurde eine kleine Anzahl Flecken auf dem Gesicht und Rumpfe zwischen dem 14. und 18. Tag festgestellt. Doch waren diese so gering an Zahl und in ihrem Aussehen so uncharakteristisch, daß sie beinahe

der Beobachtung entgingen. (Ob diese Flecken unter den 15 auftraten, ist leider nicht bemerkt.) Von diesen 40 waren später 4 über 1 Jahr alte in Berührung mit Masernpatienten gekommen, ohne zu erkranken.

Um nun zu prüfen, ob filtriertes Masernvirus die gleiche Wirkung hervorrufe, ließ er Nasenschleim gemischt mit Kochsalzlösung durch Berkefeld-Kerzen gehen. Die mit dem Filtrat angestellten Versuche, über die genaue Protokolle fehlen, befriedigten ihn jedoch keineswegs, denn er glaubte, eine Virulenz für das Filtrat nicht annehmen und es daher auch nicht für Immunisationszwecke empfehlen zu müssen. Er berief sich dabei auf ähnliche Beobachtungen von Anderson u. Goldberger, denen es gelungen war, nur 20 Proz. der mit filtriertem Blut geimpften Affen zu infizieren.

Um seiner festen Überzeugung für die Unempfänglichkeit seiner Impflinge einen Beweis zu erbringen, reinokulierte er zwei davon im Alter von 21 bis 23 Monaten. Sie blieben gesund.

Herrmann schließt seine Mitteilungen mit dem Wunsche, es möge eine Methode ausfindig gemacht werden, die Aussicht biete, infektiösen Nasenschleim für länger als 24 Stunden in seiner Virulenz ungeschwächt für allgemeine Immunisierungszwecke aufzubewahren.

Die Tatsache, daß überstandene Masern gegen eine neue Ansteckung schützen, Antikörper also im Serum vorhanden sein müssen*), veranlaßten Nicolle und Conseil[9]) mit Genesendenserum Immunierungsversuche anzustellen. Sie nahmen diese innerhalb einer Gruppe von 4 Kindern vor: Das Blut stammte vom ersten Fall unter ihnen und war am 7. Tag der Genesung und am 10. Tage nach den ersten Symptomen gewonnen. Es wurde einem 2 Jahre alten Kinde eingespritzt, zur Kontrolle blieben die 2 übrigen Kinder unbehandelt. Diese erkrankten an Masern, während das geimpfte Kind verschont blieb, obwohl es mit seinen angesteckten Geschwistern zusammen war.

In Anlehnung an diese Feststellung haben darauf Richardson und Connor[10]) die Methode auf breiteren Grund zu stellen versucht. Sie bedienten sich sowohl des Rekonvaleszentenserums als auch der gleichzeitigen Impfung mit diesem und dem Virus. Die Sera von verschiedenen abgelaufenen Masernfällen wurden gemischt und auf Eis mindestens eine Woche lang aufbewahrt. Ein Konservierungsmittel (0,25 $^0/_0$ Trikresol) wurde erst zugesetzt, wenn sich der Aufenthalt über eine Woche hinauszog. Die Einspritzungen nahmen sie intramuskulär am Oberschenkel vor. Sie wurden stets ohne irgendwelche Erscheinungen allgemeiner oder örtlicher Reizung vertragen, die Menge betrug 7 bis 25 ccm, meist auf einmal verabfolgt.

Richardson und Connor teilten ihre Fälle nun folgendermaßen ein:

I. Serumbehandlung Nichtimmuner, die der Ansteckung ausgesetzt sind.

1. 2 Kinder, 16 Monate bzw. 2 Jahre alt, erhielten je 15 ccm Genesendenserum, das von 5 Patienten stammte, denen es am 9., 19., 8., 25. und 7. Tag entnommen worden war**). Einem dritten 13 Monate alten Kinde gaben sie 1,6 ccm

---

*) Die bisher vorliegenden Untersuchungen über Komplementablenkung, Präcipitation usw. bedürfen sehr der weiteren Ausarbeitung und des planmäßigen Ausbaus.

**) Die Zeitbestimmung bezieht sich hier und im folgenden für die Tage nach Exanthemausbruch.

einer Serummischung von 3 Kranken, die sich am 10., 9. und 20. Tag der Rekonvaleszenz befanden. Als Kontrolle wurde ein 18 Monate altes Kind zugleich mit dem behandelten und masernkranken in Berührung gebracht. Während dieses erkrankte, blieben die geimpften frei.

2. In einem Saal befand sich ein Kind mit Diphtherie + Masern, zugleich mit 2 gegen Masern nicht immunen Kameraden. Die beiden hatten also bereits Gelegenheit gehabt, sich zu infizieren. Die Verfasser impften sie mit 15 ccm einer Mischung, die von 5 Genesenden stammte, von welchem am 9., 14., 6., je 2mal am 4. Tage bzw. von 2 überstandenen Masern am 8. und 10. Tage stammten. Beide blieben gesund. — Das Gleiche war der Fall bei einem andern Kind, das bereits 3 Tage mit einer Kranken im Exanthemstadium zusammen gewesen war. Die Mischung bestand aus 8 Sera vom 5., 6., 11., 8., 7., 10. und je 2mal vom 9. Tage.

3. Ebenso verliefen 3 Fälle, die von einer Schwester gepflegt waren, bei der sich Masern entwickelten. Unter diesen 3 war ein Säugling. Dieser erhielt 5 ccm, während den andern je 10 ccm Serum von 5 Patienten eingespritzt wurden (vom 31., 9., 40., 6. und 5. Tag). Allerdings geben Richardson und Connor eine Einschränkung zu: Die Pflegerin habe stets sehr gut die Hände gewaschen und vielleicht sei deshalb keine Infektion zustande gekommen. Ich bin der Ansicht, daß man dem nicht so ganz sicher zustimmen kann, da ja die Ansteckung durch die Atmungswege erfolgt. Auch läßt die Angabe, die Schwester habe während ihres Dienstes auf der Scharlachstation einen „Rash" bekommen, zweifeln, ob es sich um einen solchen bei Scharlach oder Masern gehandelt hat.

Die weiteren „Berührungsversuche" verliefen auch alle günstig. Ein Kind aus der ersten Gruppe wurde noch 2mal der Ansteckung, ungefähr einen Monat später, ausgesetzt und blieb gesund. Ferner schützte eine einmalige Dosis von 10 ccm von 5 Rekonvaleszenten (9., 14., 6. und je 2mal am 4. Tag) ein anderes Kind, das 3 Tage nach Berührung mit einem im Blütestadium sich befindlichen zusammen gewesen war. Ebenso verhielten sich 3 Kinder, von denen 2 mit 10 bzw. 7 ccm eines Serums (vom 9., 40. und je 2mal 7. Tag) und das dritte, ebenfalls mit 10 ccm von 5 Kranken (vom 31., 9., 40. und je 2mal 5. Tag) behandelt worden waren.

Diese oben geschilderten vorbeugenden Methoden bezeichnen Richardson und Connor als „passive Immunisierung". Da sie sich bewußt waren, durch diese einen dauernden Schutz nicht erreichen zu können, wandten sie das „Simultanverfahren" an, das bei anderen Immunisierungen bereits bekannt und erprobt war. Diese „aktive Immunisierung" umfaßt 2 Versuchsreihen von insgesamt 3 Kindern.

II. 1. Ein Kind wurde mit Masern in Berührung gebracht, 3 Tage später gab man ihm 15 ccm Serum von 3 Patienten (vom 5., 8. und 10. Tag). Zugleich rieb man ihm die Nase und Rachen mit Schleim von Kranken ein, bei denen gerade der Ausschlag sich zeigte. Zwischen Entnahme und Übertragung des Impfmaterials waren nur 3 bis 4 Minuten. Der Impfling litt unter Keuchhusten, seine Temperatur bewegte sich um 37,7°. 12 Tage später erschien ein leichter hämorrhagischer Ausschlag im Gesicht („a discrete hemorrhagic eruption"), auch einzelne zerstreute, bei Berührung sich erhaben anfühlende Flecken auf dem Rumpfe, zahlreichere im Gesicht. Temperatursteigerung auf 39,4°. Am folgenden Tag keine weitere Ausbreitung des „Rash", der in einigen Tagen abblaßte. Kein Koplik oder Katarrh. Fehlen jeglicher Krankheitssymptome. Die Verfasser nehmen an, daß hier ein abortiv verlaufender Masernfall vorliege, und, wenn auch keine schützende, so doch eine abschwächende Wirkung des Serums vorhanden sei. Die Möglichkeit einer Serumeinwirkung wird allerdings zugegeben. Wir werden später bei Sellards ähnliche Verhältnisse wiederfinden, die bisher noch nicht genügend geklärt sind.

2. Einer Impfung mit Nasen- und Rachenschleim unterwarfen sie 2 Kinder, der Impfspender befand sich gerade am 1. Tag des exanthematischen Stadiums. Kehle und Rachen wurden mit dem Schleim ausgewischt. 1 Tag später verabfolgten Richardson und Connor den Impflingen je 25 ccm Serum und wiederholten die gleiche Injektion 2 Tage darauf. Das Alter des Impfstoffs betrug 2 Monate und stammte von 8 Fällen (vom 5., 6., 11., 8., 7., 10. und je 2mal 9. Tag). Auch diese Kinder blieben frei von Masern.

Ich bin mit Richardson und Connor wohl der Ansicht, daß die Zahl der Versuche noch viel zu gering ist, um irgendwelche Schlüsse zu erlauben. Mir scheint folgendes der Prüfung wert: Wie lange vermag nach abgeklungenen Masern das Serum noch zu schützen? Dem Gedanken, durch eine Mischung ein möglichst vielwertiges Serum zu besitzen, ist zuzustimmen. Es ist aber unmöglich, einwandfrei festzustellen, welches Serum in der Mischung die schützenden Eigenschaften besitzt. Es ist gar nicht mitgeteilt, wie z. B. ein vom 4. oder 40. Tage stammendes Serum allein wirkt. Es ist möglich, daß der Schutz stärkerer Sera durch den Zusatz von schwächeren vermindert wird, umgekehrt, daß schwächere durch stärkere „aufgefrischt" werden könnten. Die Serummischungen geben daher kein klares Bild über den Wert der einzelnen Komponente. Und gerade darauf käme es an. Ferner: Es fehlen in der letzten Gruppe die Kontrollimpfungen mit dem Virus an Kindern, die nicht mit Serum behandelt wurden. Wir haben aus den vorangegangenen Untersuchungen ja gesehen — und die experimentellen Übertragungen auf Affen zeigen es noch deutlicher —, wie oft man mit Fehlimpfungen, eben weil man die Giftigkeit des Virus nicht wie das Diphtheriegift bestimmen kann, rechnen muß. Alle diese Punkte sind überhaupt von Richardson und Connor nicht beachtet worden*).

Unabhängig und ohne Kenntnis der Arbeiten seiner Vorgänger hat Degkwitz[3]) ebenfalls Versuche in dieser Richtung angestellt. Er nahm 7 bis 10 Tage nach der Entfieberung komplikationsloser Masernfälle diesen ungefähr je 40 ccm Blut und gewann das Serum durch Absetzen im Eisschrank; nach Zusatz von einigen Tropfen 5proz. Karbolsäurelösung war es gebrauchsfertig. Er berichtet über 25 Kinder, bei denen er mit Erfolg versuchte, sie trotz Zusammenseins mit Kranken vor Masern zu schützen. Die Einspritzung wurde intraglutäal reizlos vertragen. Ausgehend von dem Gedanken, daß die einzelnen Durchmaserten verschieden gute Antikörperbildner sein können, steht Degkwitz auf dem Standpunkt, vorerst die Sera zu mischen, um einen gewissen Durchschnitt der Antikörpermenge zu bekommen. Die verwendete Dosis schwankte zwischen 7 und 22 ccm. Jedenfalls sind seine Versuche, wie diejenigen der Amerikaner und Franzosen, sehr

*) Inwieweit dies Nicolle und Conseil getan haben, ist mir mangels der Originalarbeit festzustellen nicht möglich. Aus gleichem Grunde kann ich nicht mitteilen, welche Bewandtnis es mit der französischen Veröffentlichung hat: Tersen, Immunisation à la contagion de la rougeole. — Bull. Soc. méd. mil. Franç. 4, 1910. S. 216. (Nach Index Medicus 8. 1910. S. 850), die der Überschrift nach auch unter die hier behandelte Frage fallen könnte.

erfolgversprechend. — Die von ihnen aufgerührten Fragen sind daher weiterhin eingehend zu prüfen.

c) Zusammenfassung.

Ich habe absichtlich nach den mir vorliegenden Aufzeichnungen von Home seine Versuchsergebnisse mit seinen eigenen Worten hier vorgeführt. Sie erscheinen zum ersten Male für die deutschen Ärzte in dieser Ausführlichkeit, damit sich jeder ein Bild von den so viel besprochenen und meist nie gekannten Impfungen machen kann. Ein Teil der Kritiker, bis in das 19. Jahrhundert hinein, hält sie für beweisend, ein anderer lehnt sie völlig ab. Zuletzt sprach sich Hectoen in diesem Sinne aus, der (in einer amerikanischen Zeitschrift) zum erstenmal in übersichtlicher Weise die Versuche Homes in einer Tabelle zusammenfaßte*). Der Einwand, der Home von seinen ablehnenden Kritikern entgegengehalten wird, ist der, er habe seine Impflinge nicht von der natürlichen Ansteckung mit Masern ferngehalten. (Ich sehe ganz ab von den Zweifeln, daß er die Inokulation auch tatsächlich ausgeführt habe.) Mir scheint folgendes nicht berücksichtigt worden zu sein:

1. Die Möglichkeit liegt, nach allem was wir aus den Homeschen Protokollen lesen können, vor, daß die Impfung in die Inkubation einer natürlichen Ansteckung fällt. (Fall 1 bis 6, 8 bis 10).

2. Bisher hat keiner der Kritiker die bei der Klinik der Variolation beobachtete Tatsache für unseren Fall herangezogen, nämlich, daß die eingepfropften Blattern eine viel kürzere Inkubationszeit aufweisen als die Variola vera: bei ersteren treten die örtlichen Reaktionen bereits nach 3 Tagen uud die Allgemeinsymptome mit Fieber nach 8 Tagen auf, während bei letzterer 10 bis 13 Tage bis zum Erscheinen der ersten Krankheitszeichen vergehen[4]).

Diese biologische Tatsache nicht auch auf die künstliche Masernübertragung anzuwenden, liegt m. E. gar kein Grund vor. Wir werden in den folgenden Abschnitten noch zu zeigen haben, wie sich das Maserngift im Affenkörper verhält. Eigentlich beträgt ja nach den allgemein bekannten und einwandfreien Feststellungen von Panum die Inkubation bis zum Auftreten der ersten fieberhaften Symptome 10 Tage. Betrachten wir die Fälle von Home auf ihre Inkubation hin, so können wir folgendes feststellen:

3 Tage bei Fall 10	je 7 Tage bei Fall 3, 4, 5, 6
4 " " " 9	8 " " " 12
6 " " " 1	9 " " " 11

Fall 2, 7, 8, 13 bis 15 sind negativ gewesen, 8 könnte als abortive Masern angesehen werden. Unklar ist das Protokoll über 3, hier hat sicher eine Impfung innerhalb der Inkubation stattgefunden, denn Home wundert sich über die schnelle Wirkung, am Tage nach der

*) S. den Text der Protokolle auch bei Thompson.

Impfung bereits Symptome. Im Widerspruch steht aber hiermit das Datum, nachdem erst 7 Tage später Temperatur und Schnupfen vermerkt sind.

Der Impfstoff war verschieden alt:

je 1 Tag bei 3 und 4	je 14 Tage bei 5 und 6
je 2 Tage „ 1 „ 11	18 „ „ 9
3 „ „ 12	35 „ „ 7
7 „ „ 8	49 „ „ 10
10 „ „ 2	

Entsprechend der Gewohnheit der Impfärzte, bei der Variolation den angetrockneten Pockeneiter an Impffäden oder in Gläschen aufzubewahren, finden wir hier ebenfalls das gleiche Verfahren (bei 2 und 5), auch die Mischung von Impfstoffen verschiedenen Alters wird einmal angewandt aus Furcht, der bereits vorhandene, 40 Tage alt, sei unwirksam (Fall 10). In den letzten Versuchen (13 bis 15) hatte sich *Home* zu einem Vorgehen entschlossen, das später *Mayr* und *Herrmann* erfolgreich anwandten, der Übertragung von Nasenschleim. Der Erfolg blieb aus, da die Infektion nicht haftete. Die Versuchsanordnung bei 13 und 14 kann als einwandfrei bezeichnet werden. Der letzte Fall ist als orientierender Versuch zu betrachten und scheidet für die bei 13 und 14 gestellte Frage insofern aus, als *Blut* auf die Schleimhäute gebracht wurde, allerdings 24 Tage alt nach der Entnahme.

Home selbst hielt seine Impfungen für geglückt. Er glaubt auf die kürzere Inkubation der eingeimpften Morbillen hinweisen zu müssen. („In the inoculated measles the patient generally sickens about the sixth day. Here the disease comes on sooner and seems to be more fixed in the time than in the inoculated smallpox, which varies from the 7. to the 11.") — Auf die mildere Erscheinungsform, die sich gerade beim Husten bemerkbar macht, legt er besonders Wert. In längeren Ausführungen verbreitet er sich über diesen Gegenstand. Über die örtliche Reaktion der Impfstelle bemerkt er.

„The incisions by which the measles are communicated do not, when the eruptive fever comes on, inflame again und suppurate, as they do in the inoculated smallpox. Is this owing to the greater quantity of variolous matter, or to its greater acrimony? Both these causes, I believe, occur."

Eine offenbare Lücke weisen seine Notizen auf, da er nichts über das Krankheitsstadium mitteilt, in dem sich seine Blutspender bei der Entnahme des Impfstoffs befanden. Allgemein wird nur von „measly" gesprochen, ein recht dehnbarer Begriff.

Gehen wir nun zu den Immunisierungen in den folgenden Jahrhunderten über. Wir schalten erst die Fälle mit ungenügender Beschreibung aus: *Chapman*, *Speranza*, *Negri*, *Frigori*, *Buffalini*. Dann nehmen wir die mit völlig negativen Ergebnissen verlaufenden aus. Hierbei müssen wir jedoch solche Fälle unterscheiden, bei denen

1. die Übertragung überhaupt nicht anging (*Willan*, *Themmen*. *Albers*),

2. sie gelang (Wachsel, Mac Girr, Mayr [Blutimpfung], Thompson, der glaubte, für eine positive Überimpfung in seinen 2 Fällen nicht eintreten zu können),

3. eine Reaktion, entweder örtlicher oder allgemeiner Natur zu beobachten war und die bei Gelegenheit von natürlicher Ansteckung dieser nicht anheimfielen (Katona, Mayr [Impfung mit Nasenschleim], Herrmann).

Im Blütestadium der Krankheit hatten folgende Ärzte den Impfstoff genommen: Willan, Wachsel, Themmen (Versuch 1, 2, 5). Albers, Katona, Mac Girr, Mayr, Thompson, vor Exanthemausbruch nur Herrmann. Der Tränenfeuchtigkeit haben sich Chapman, Themmen (Versuch 3 und 4), der Hautschuppen Buffalini und Mayr bedient.

Findet sich nun irgendein Anzeichen, daß alle diese Impfungen von angesehener Seite allgemeiner Einführung wert mit Erfolg empfohlen wurden? Mit nichten. Soviel ich mich auch bemühte, für das 19. Jahrhundert Beispiele aufzuzeigen, es ist mir nicht gelungen. Zwar erwähnt Hectoen, daß Holst[3]) zu Beginn und Reese[6]) gegen Ende des 19. Jahrhunderts die Impfung der Nachahmung wert anpreise, hingegen ferner, daß Good[2]), Jörg[5]), Thomas u. a. mitteilen, daß die Einpfropfung öfters Masern hervorrufe, die genau so schwer verlaufen sollen wie bei natürlicher Ansteckung. Jörg spricht sich ganz offen aus:

„Die Erfahrung hat aber gelehrt, daß die auf diese Weise fortgepflanzten Masern nicht gutartiger verlaufen, als wenn die Ansteckung unvorbereitet statthat und eben deswegen hat man die Impfung derselben, und dies zwar mit Recht, aufgegeben."

Auch Bohn[1]), der die Impfungen von Home, Speranza, Katona und Mayr für beweisend hält, begnügt sich sonst nur mit der Tatsache der wohl abzuleugnenden Verimpfbarkeit.

Fassen wir kurz unser Urteil an Hand der vorliegenden Dokumente zusammen, so sehen wir die Fülle der verschiedenartigsten Ergebnisse. Wir können keinem der Forscher zuerkennen, die Frage der Immunisierung gegen Masern restlos gelöst zu haben. Die Unbeständigkeit in der Virulenz des Virus spielt in all diesen Untersuchungen wie auch bei den Übertragungsversuchen auf Affen und in allerneuester Zeit wieder auf den Menschen eine ausschlaggebende Rolle, ganz abgesehen von der verschiedenen Art und Weise, wie man den Impfstoff auffing und aufbewahrte. Bemerkenswert und als einziger Gewinn, der sich aus diesen Arbeiten herauskrystallisiert, bleibt die wohl von Mayr und Herrmann zweifelsfrei experimentell bewiesene biologische Tatsache, daß man mit dem Nasenschleim Masernkranker, vor und nach Exanthemausbruch gewonnen und auf Gesunde übertragen, diese vor einer folgenden natürlichen Ansteckung bewahren kann. Zugleich aber auch die Beobachtung, daß bei künstlicher Übertragung mit Nasenschleim die Inkubation von gleicher Dauer wie bei der natürlichen Infektion ist.

Die in neuester Zeit von Nicolle und Conseil, von Richardson und Connor, sowie von Degkwitz mit dem Serum von abgeheilten Masernkranken vorgenommenen Schutzimpfungen sind an sich wohl sehr beachtenswert, sie sind aber in zu kleiner Anzahl und nicht mit der nötigen Auswahl des Serums (was die von Richardson und Connor angestellten betrifft) ausgeführt worden. Ein Schutz der Geimpften scheint zweifellos zu bestehen. Eine Menge anderer Fragen sind aber noch zu lösen. ehe ein Urteil gefällt werden kann.

C. Die wissenschaftlichen Übertragungsversuche.

a) Auf kleine Säugetiere.

Die Forderungen der neuen ätiologischen Forschungsrichtung — Übertragen des krankheitserregenden Mikroben auf ein Versuchstier, um das gleiche Bild wie beim Menschen hervorzurufen — wandte man natürlich auch bei den Masern an. Die in der überwiegenden Zahl zur Verfügung stehenden Tiere (Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen usw.) wurden in erster Linie herangezogen. Es hat sich im Laufe der Zeit jedoch herausgestellt, wie wenig verläßliche Antworten das Tierexperiment gab, um irgendwelche Analogieschlüsse auf die menschlichen Erkrankungen ziehen zu lassen. Besonders bei den exanthematischen Formen hat der Tierversuch, wo er sich der üblichen Nagetiere bediente, versagt. Ob das Experiment mit dem menschenähnlicheren Affen eindeutige Aufklärung zu geben vermochte, wird noch zu erörtern sein.

Die reich und dicht behaarten Laboratoriumstiere sind an und für sich nicht die günstigsten Objekte für Exanthemstudien. Auch erschien es fraglich, ob überhaupt Tiere für Krankheiten, die bisher für den Menschen allein als typisch und charakteristisch galten, empfänglich seien. Ja noch mehr! Es wurden Stimmen laut, die dem Auftreten „menschenpathogener“ Exantheme das Wort redeten, Beobachtungen, die um so wertvoller und wichtiger waren, als hierdurch epidemiologische Fragen der Lösung nähergebracht zu sein schienen, dem Tier also eine Zwischenträger- bzw. Vermittlerrolle zugeschrieben wurde. Wie hierfür spätere Untersuchungen klinischer, experimenteller und loimologischer Art für andere Infektionskrankheiten die Beweise brachten, ist allgemein bekannt.

Es liegt in der Natur des Exanthems hauptsächlich auf der Schleimhaut und auf „nakter“ Haut am deutlichsten sichtbar zu sein: so lenkte sich der Blick der Forscher auf diejenigen Tiere, die in ihrer Haut die besten Vorbedingungen für ein sichtbares Exanthem boten: die Schweine — und so hören wir denn die ersten Mitteilungen über Masern bei Tieren aus der Landpraxis der Tierärzte. Trotz gegenteiliger Behauptungen. Masern kämen bei Tieren nicht vor. will Winkler[12]) sie mehrfach gesehen haben. Seiner Meinung nach fallen die Schweine ganz besonders der Ansteckung anheim. Sogar im Freien

auf dem Lande sei die Infektion auf mehrere Schritt Entfernung übertragbar. Für die Übertragung der Masern vom Schwein auf den Menschen führt Winkler ebenfalls ein Beispiel an. Dieses ist jedoch so wenig begründet, daß es sich nicht verlohnt, näher darauf einzugehen. Ähnlichen Täuschungen scheint Krautheim[9]) zum Opfer gefallen zu sein. Krankheiten mit Ausschlag sind bei Schweinen ja nichts Seltenes. Allem Anschein hatte es sich nach der Beschreibung, die er von einer kleinen Stallepidemie gibt, um echten Rotlauf gehandelt. Es liegt wenigstens nicht der geringste Anlaß vor, die von ihm gesehene Krankheit als „Masern“ zu bezeichnen. Die Möglichkeit eines Rotlaufs wird von Krautheim gar nicht mal erwogen, sondern sofort die Diagnose „Masern“ gestellt.

Die erste einwandfreie, was Technik und Wahl des Inokulationsmaterials anbelangt, Übertragung mit Blut und Sekreten von Masernkranken auf Tiere hat Behla[1,2]) unternommen. Er brachte „frischen warmen Schleim“ aus Nase und Mund von Masernpatienten unmittelbar auf die Schleimhäute von Nase und Maul von Kaninchen, Meerschweinchen, Katze, Maus, Hund und Lamm. Die klinischen Symptome, die sich ihm hiernach darboten, waren ganz unsicher. Es traten allerdings nach einigen Tagen*) reichliche schnupfenartige Sekretbildungen aus Nase, Mund und den Augen auf, auch waren die Conjunctiven gerötet, doch konnten alle diese Erscheinungen bei fehlendem Ausschlag nicht als sicheres Zeichen einer Infektion gedeutet werden. Deshalb benutzte Behla zu seinen folgenden Versuchen das Schwein.

Einem 6 Wochen alten Ferkel rieb er auf die Schleimhaut der Nase, des Maules und Schlundes frischen warmen Nasen- und Mundschleim von einem masernkranken Kind im Blütestadium ein. Um das Virus besser haften zu lassen, setzte er beim Einreiben mittels Draht kleine Verletzungen der Schleimhaut. 4 Tage später traten Rhinitis und Conjunctivitis auf, in den folgenden Freßunlust und Temperatursteigerungen. Am achten Tage waren am Rüssel, ebenso an Ohren und Gesicht größere und kleine abgegrenzte rote Stellen, gleiche Flecke an der unteren Bauchgegend wahrnehmbar. Besonders gerötet war die Innenseite der Vorderfüße, in 24 Stunden breitete sich das Exanthem über den ganzen Körper aus, um in den nächsten Tagen mit einer Abschuppung an Ohr und Rüssel zu verschwinden. — In der zweiten Woche darauf erkrankte ein anderes Schwein, das nicht mit den vorigen in Berührung gekommen war, an demselben Ausschlag an den gleichen Körperstellen. Die bakteriologische Untersuchung des Blutes und der Schleimhautsekrete ließ Rotlaufstäbchen vermissen. 4 Tage nach dem Ausbruch des Exanthems verblaßte es und schuppte kleienförmig ab. Wieder eine Woche später erkrankte das dritte Schwein des Hofes, das durch Berührung mit dem zweiten sich die Krankheit zugezogen haben sollte.

Den Ausfall dieser Versuche hat Behla im Sinne einer gelungenen Masernübertragung auf das Schwein ausgelegt. Vor allem fühlte er sich durch die letztangeführten Beobachtungen — Auftreten der gleichen Erkrankung bei Tieren, die nicht in Berührung mit dem zuerst inokulierten gekommen waren — in seiner Ansicht bestärkt. Ob und

*) Keine nähere Angabe vorhanden.

wie weit diese durch Nachprüfungen bestätigt wurden, werden wir aus der folgenden Schilderung entnehmen.

In einer größeren Arbeit, welche die Versuche von Anderson und Goldberger zum Studium hatte und über die im nächsten Kapitel ausführlicher berichtet wird, teilt Jurgelunas[7]) mit (l. c. S. 484), daß 1895 Warschawsky überhaupt als Erster eine Blutübertragung von Masernkranken auf Tiere übernommen habe. Dies trifft nach dem Vorhergesagten nicht zu, denn Behla schreibt bereits in seiner ersten Veröffentlichung von 1893, daß ihm positive Inokulationen gelungen seien (l. c.[1]) S. 89). Es heißt bei Jurgelunas:

„Warschawsky hatte 1895 als Erster das Blut von Masernkranken während des Auftretens des Exanthems auf 5 Ferkel und 2 Kaninchen verimpft. Die Ferkel erhielten das Blut intravenös, subcutan und intraperitoneal, die Kaninchen nur intraperitoneal injiziert. Die Impfungen blieben in sämtlichen Fällen resultatlos, indem sie keinerlei Symptome hervorriefen, die denjenigen bei Masern ähnlich sein könnten. Die Blutuntersuchung bei diesen Tieren im Laufe längerer Zeit nach dem Versuche ergab ebenfalls negatives Resultat."

Der negative Ausfall dieser Versuche hat Josias[6]) 1897 veranlaßt, die Masernempfänglichkeit der Schweine nochmals zu prüfen. Er impfte 10 Ferkel, indem er den Nasen-, Rachen- und Cunjunctivalschleim zum Einreiben auf die entsprechenden Schleimhäute des Schweines benützte. Durchweg ohne Erfolg. Von neuem hat dann Geissler[3]) 1903 ebenfalls an nicht menschenähnlichen Tiere die Frage geprüft, und zwar an je 3 Schafen und Schweinen, 4 Hunden, je 2 Ziegen und Katzen. Er hat abweichend von seinen Vorgängern verschiedene Wege beschritten, um zum Ziele zu gelangen.

Die beiden ersten Schafe infizierte er die ersten 3 Tage des Versuchs mit Einreiben von Nasenschleim auf Nasen- und Rachenschleimhaut, mit Inhalationen von Sputum und Nasendejekten. Dem dritten Schaf brachte er alle Applikationen auf einmal bei und außerdem noch Masernschuppen in eine Hauttasche. Die anderen Tiere wurden in ähnlicher Weise behandelt, nur daß die Anwendung der einzelnen Krankheitsprodukte wechselte, indem einmal der eine Stoff inhaliert oder das andere Mal auf die Schleimhaut gebracht wurde. Bei allen Tieren traten leichte Entzündungen der Nasenschleimhäute und Augenbindehäute auf, die aber gar nichts Charakteristisches boten und sicher nur durch die Verletzungen bei der Einimpfung bzw. bei der Einatmung hervorgerufen worden waren. Die Temperaturen zeigten sich nur 1 bis 2 Tage post infectionem leicht erhöht, doch war dies nicht durchgehends der Fall.

Geissler schließt aus seinen vollständig negativen Ergebnissen, daß eine Übertragung der Morbillen auf Tiere — auch auf Schweine im Gegensatz zu Behla und Winkler — nicht möglich sei.

Die Inokulation von Blut auf dieselben Tierarten, welche Geissler benutzt hatte, nahm Pomjalowsky vor, dessen Arbeit ich leider nur nach den Angaben von Jurgelunas (l. c. S. 484 und 485) zitieren kann:

„Pomjalowsky injizierte 1906 einem Meerschweinchen, Kaninchen und Ferkel Blut von Masernkranken, das auf der Höhe der Erkrankung entnommen wurde. Das Meerschweinchen und das Kaninchen erhielten das Blut subcutan injiziert, das Ferkel intravenös in einer Menge von 1 ccm. Die Tiere

blieben 16 Tage unter Beobachtung und zeigten während dieser Zeit keinerlei Abweichungen von der Norm. Die bakterioskopischen und bakteriologischen Untersuchungen des Blutes fielen negativ aus."

Ich schließe die Reihe mit einem Versuch, den Götze[4]) 1912 nochmals am Schwein anstellte:

Er injizierte 1 ccm defibrinierten Blutes, das einem Maserkranken auf der Höhe des Ausschlags entnommen war, einem 10 Wochen alten Ferkel intravenös. Am neunten Tage nach der Infektion stieg die Temperatur, die seit der Einspritzung allerdings sich schon zwischen 39,5 und 39,7° C. bewegt hatte, auf 39,9°. Atmung und Herztätigkeit nahmen zu, das Tier war sichtlich krank. Am zehnten Tag abends leichter Abfall auf 38,8°, Puls und Atmung besserten sich. Gleichzeitig entstand ein Exanthem am Ohr, das aus zahlreichen linsen- bis erbsengroßen Flecken sich zusammensetzte, die auf Fingerdruck verschwanden. Über sonstige klinische Befunde (Koplik, Conjunctivitis usw.) erfahren wir leider nichts.

Dieser Versuch an einem Tier ist allerdings nicht völlig beweisend. Die Normaltemperatur des Schweines bewegt sich schon zwischen 38 und 38,5°. Die Erhöhung kann als subfebril aufgefaßt werden; ob sie ursächlich auf die Bluteinspritzung zurückgeführt werden muß, bleibt immerhin sehr fraglich. Das gleiche gilt von dem Exanthem. Es fehlt jede Kontrolle mit normalem Blut an einer größeren Anzahl von Tieren. Ebenso hatte Hlava[5]) Mißerfolg bei seinen Impfungen an Mäusen, Ratten, Kaninchen, Meerschweinchen, die er mit Nasenschleim oder Speichel von der Haut, dem Bauchfell, der Vene und der Hornhaut, beim Frosch auch vom Lymphsack aus, zu infizieren suchte.*) Daß masernähnliche Erytheme beim Menschen durch Eiweißinjektionen hervorgerufen werden können, ist bekannt. Sellards (s. später) hat dies von neuem bei seinen sorgfältigen Kontrollen am Menschen beweisen können. Wir müssen also abschließend uns dahin äußern, daß alle Übertragungen von Masernblut auf kleine und mittlere Säugetiere (Mäuse, Meerschweinchen, Kaninchen. Hunde, Schafe, Katzen, Schweine) bisher ergebnislos verlaufen sind[10]).

Eine merkwürdige Notiz, die mir leider nicht im Urtext vorliegt. bringt King[8]). Nach ihm sollen Mäuse als Träger des Virus in Frage kommen, das durch den vertrockneten und dann verstaubten Kot in verunreinigtem Stroh auf dem Wege der Einatmung die Infektion vermittle. Ob man diese Mitteilung so gänzlich als vollkommen „unwahrscheinlich“ abweisen soll, wie Pirquet meint, glaube ich heute noch nicht im bejahenden Sinne beantworten zu müssen. Pirquet begründet seine Ablehnung aus der allgemeinen Erfahrung, die der „recht phantastischen Angabe“ widerspreche. Nun, wir müssen sagen, es haben in puncto Krankheitsübertragung, Keimträger, durch Menschen. Tiere und Gegenstände gerade in den letzten Jahren sich schon oft die eigenartigsten Überraschungen gezeigt. Wer hätte an

*) Hlava erwähnt eine positive Übertragung von Masern auf Kaninchen, die Cantacuzènovo gelungen sein soll. Ich habe mich vergeblich bemüht, hierfür eine genauere literarische Unterlage aufzufinden.

das Vorkommen des Erregers der Weilschen Krankheit im Rattenurin gedacht[11])? In gleicher Weise werden wir bei den Masern alle etwas unwahrscheinlich klingenden Angaben von vornherein nicht zurückweisen können, ehe nicht vollkommene Klarheit über die Natur des Maserngiftes selbst herrscht.

b) Auf kleinere und menschenähnliche Affen.

Als Vorläufer der nach einem wohlüberlegten Plane vorgehenden Übertragung auf Affen kann jener erste Bericht einer allerdings nicht gewollten Ansteckung eines Affen mit Masern gelten. Brinckmann führt den Fall als besonders lehrreich an, da er ja zeige, „daß das im menschlichen Körper erzeugte Gift ähnliche Wirkungen in anderen tierischen Körpern hervorbringen könne" (l. c. § 80, S. 106)*). Die Berlinischen Sammlungen bringen hierüber folgende, auch wieder nicht mit Namen unterfertigte Mitteilung[5]):

„Herr Paulet hat im März des Jahres 1770 ein junges Frauenzimmer, welches die Masern bekam, kurirt, und ohngeachtet er die Eltern gewarnet hatte, ihre übrige Kinder nicht in der Gesellschaft der Kranken zu lassen, so hatten sie doch diesen Rath vernachlässigt und die andere Tochter bekam sie auch, welche jedoch ebenso glücklich kurirt wurde. Man hatte bisher nicht geglaubt, daß diese Krankheit auch bis auf Tiere ansteckend wäre, und vielleicht hat man noch niemahls einen Affen gesehen, der die Rötheln bekommen. Indessen hat man diese Erscheinung zu Paris in dem angeführten Jahre wirklich erlebet. Der Affe, von dem die Rede ist, und welchen man in dem Hause, wegen seiner Possirlichkeit sehr wohl hielt, lag schon seit langer Zeit beständig auf den Betten der kleinen Patientin und man glaubte ihm auch solches bey diesem Umstande nicht verwehren zu dürfen. Allein zu jedermanns Verwunderung wurde das Tier angesteckt und bekam den 27. März die nämliche Krankheit mit allen ihren gewöhnlichen Zufällen, ausgenommen den Husten, aber an dessen Statt Erschütterung der Seiten, völlige Entkräftung, Ekel vor den ordentlichen Nahrungsmitteln, Röthe an den Augenlidern, funkelnde Augen, schwere Zunge und endlich des andern Tages die wirklich ausgebrochene Flecken im Gesicht und an den nicht mit Haaren bewachsenen oberen Teilen, welches weiter keinen Zweifel übrig ließ, daß es nicht die nämlich Krankheit seyn sollte. Man konnte an diesen Teilen die nebeneinander stehenden Flecken der Masern ganz deutlich unterscheiden; es waren über 50 derselben allein im Gesichte, die sich hernach am 31. März in kleine Stippen verwandelten, an welchem Tage er auch geheilt war. Man muß bemerken, daß der Puls der Affen nicht so merklich ist, wie beim Menschen in der gewöhnlichen Pulsader; aber man kann nur die Achselader fühlen, wo die Pulsschläge sehr stark sind. Sein Puls war so außerordentlich schnell, daß es mir unmöglich war, die Schläge zu zählen und ich glaubte, daß es ihrer in einer Stunde wohl einige Hundert hätten seyn können.

Ich will nichts über die Analogie beyfügen, welche die Säfte des Affen mit den Säften des Menschen haben können, welches noch sehr hypothetisch ist, noch über den gewaltigen Unterschied zwischen dem Puls dieses Tieres und dem unsrigen, welches die Behauptung derjenigen zu rechtfertigen scheint, welche wollen, daß die Geschwindigkeit des Pulses stets gegen ihre Größe sich umgekehrt, und in Beziehung auf ihr Alter verhält. Ich will nur diese einzige Forderung daraus ziehen, daß eine solche Beobachtung die Meynung derjenigen sehr entkräftet, welche glauben, die Masern wären eine Krankheit, die nur dem Menschen

*) „Selbst gelinget dieses bey den obigen thierischen Körpern, wennschon diese Materie im menschlichen erzeuget war."

natürlich wäre, gleichsam eine Reinigung seiner Säfte; sie beweiset vielmehr, daß sie ansteckend sey und sich auch von den Menschen auf Thiere fortpflanzen könne."

An diesen unbeabsichtigten Versuch können wir gleich diejenigen anreihen, die man kurzweg mit dem unsern als „Berührungsversuche" bezeichnen könnte. Ein ganz dem Pauletschen Fall ähnlicher scheint der von Chavigny[6]) gewesen zu sein: Ein Affe, der in naher Berührung mit seinem masernkranken Herrn im Frühstadium gewesen war, erkrankte ebenfalls an derselben Krankheit. Leider habe ich nur diese ganz kurze Angabe und nicht den vollständigen Bericht finden können. Ergebnislos verlief ein Versuch von Josias (l. c.), der einen Affen mit masernkranken Kindern im Hospitalsaal ungefähr 6 Monate lang spielen ließ und der sich nicht ansteckte. Die von Goldberger und Anderson[8]) ausgeführte Nachprüfung fiel in positivem Sinne aus. Sie setzten einen Mac. cynom. 6 Tage lang zu einem kranken Rhesus (Nr. 83), der gerade an Schnupfen, Husten und ausgedehntem Exanthem litt. Er wurde dann 5 Tage lang mit einem andern Rhesus (Nr. 93b) zusammengesperrt, der sich im fünften Krankheitstag mit Fieber und den übrigen gleichen Erscheinungen befand. Nach Ablauf dieser Frist — d. h. also 11 Tage nach seinem Zusammensein mit Nr. 83 — kam er zu Rhesus Nr. 103a (s. Tabelle Nr. 3). Gerade an diesem Tage hatte er Temperaturerhöhung bis 40°, und wieder 5 bis 6 Tage darauf zeigte er ein reichliches Exanthem, welches dann ohne deutliche Abschuppung verblaßte. Die Ansteckung mußte also entweder bei Nr. 83 oder Nr. 93b erfolgt sein. Schade, daß man den Versuch mit zwei Tieren vornahm. Von irgendeinem mußte schließlich die Infektion ausgehen oder sie mußte ausbleiben. Der Versuch ist daher nicht eindeutig, und auch der zweite gleicher Anordnung, über den nichts Näheres vorliegt, muß daher ebenso beurteilt werden. Keine Ansteckung beobachtete Jurgelunas (l. c.) bei seinem Versuch: Er gab zwei Cynomolgi zuerst 5 Tage lang zu Masernkranken im Höhestadium und hierauf 2 Tage ins Zimmer der Genesenden. Während einer 48tägigen Beobachtungsdauer blieb das eine Tier gesund, das andere ging $2^1/_2$ Wochen später an einer Streptokokkenkrankheit zugrunde. Aus allen diesen Feststellungen ist mit einer gewissen Zurückhaltung zu schließen, daß der Aufenthalt eines gesunden Tieres zusammen mit einem masernkranken Menschen oder Affen genügen kann, es anzustecken.

Diese Tatsache findet ja durch die menschliche Epidemiologie ihre tägliche Bestätigung. Und genau so die folgende: Durch Gegenstände, Kleider usw., die ein Masernkranker benutzt hat, ist die Ansteckung nicht weiter übertragbar. Der von Grünbaum[9]) in dieser Beziehung angestellte Versuch mit 2 Schimpansen, denen er die Nachthemden von Masernpatienten (Stadium?) anzog, gehört hierher. Die Tiere blieben gesund.

Aus den ersten Versuchen, die Josias 1897 anstellte, bis zu den großen Versuchsreihen von Anderson und Goldberg 1911[1,2,3,4]) und

den allerletzten von Sellards und Wentworth[14]) 1918 sind verschiedene Forscher mit mehr oder weniger Glück die Lösung der Erregerfrage angegangen. Um einen Überblick zu erhalten, habe ich mich der Mühe unterzogen, die einzelnen Experimente aus dem sie umgebenden Wortgeranke herauszunehmen und in Tabellen übersichtlich zusammenzustellen. Es sind dies, mit Ende 1919 abschließend, alle bisher überhaupt bekannten Übertragungen auf Affen (Tabelle Nr. 2 bis 4, S. 474 bis 487).

Die ersten, nach einem Plan festgelegten Versuche hat Josias vorgenommen. Er zog, nachdem seine Impfungen an Schweinen erfolglos verlaufen waren, aus naheliegenden Gründen Affen heran. Die Blutimpfungen, selbst in dem günstigsten Stadium des Blutspenders, Fieber und Exanthem, blieben negativ. Wesentlich besser hielt sich das Virus im Nasenschleim infektiös. Bei 4 mit diesem Stoff behandelten Affen gingen 2 nicht an, bei dem einen (Nr. 1) trat 27 Tage nach der Infektion ein eigentümlicher, beinahe als septisch zu bezeichnender Zustand mit Ausschlag ein, den man der Beschreibung nach wohl nicht als Masern ansprechen könnte. Ganz abgesehen davon, daß das Tier eine Wunde von seiner Fesselung her hatte. Anders verhält es sich mit Nr. 6. Hier ist 13 Tage post infectionem ein masernähnliches Krankheitsbild mit Exanthem zu sehen, das Josias doch den Masern zurechnen zu müssen glaubte. Die mangelnde Empfänglichkeit der Makaken gegenüber dem Cebus betonte der Verfasser besonders und er schloß aus seinen Versuchen: Masern sind auf Affen übertragbar.

Zweifellos haben nun die Versuche Andersons und Goldbergers (Tabelle Nr. 3) uns am weitesten in der Erkenntnis gebracht. Diese beiden, bereits um die Erforschung des Fleckfiebers sehr verdienten Ärzte sind mit offenem Blick und klarer Fragestellung an ihre Aufgaben herangetreten. Das Studium ihrer Versuchsprotokolle und -anordnungen gibt hierüber ein gutes Bild. Die von ihren Vorgängern unternommenen Experimente haben Anderson und Goldberger auf eine von Anfang an breitere Grundlage gestellt. Nur so konnten sie auch zu Ergebnissen gelangen, die doch erlauben, über die Natur des Masernvirus gewisse Schlüsse zu ziehen. Ja, einige Fragen scheinen bestimmte Antworten bejahenden Sinnes erhalten zu haben. Sie lauten:

1. Das Virus ist im strömenden Blute infektiös, gerade vor Beginn des Exanthems bis zu 24 Stunden nach dessen vollständigem Ausbruch vorhanden. (l. c. 3, S. 114).

2. Eine schnelle Abschwächung der Virulenz des „Blutvirus" beginnt etwa 24 Stunden nach dem ersten Auftreten des Ausschlags, also nach $4\frac{1}{2}$ bis 5 Tagen vom Krankheitsbeginn an gerechnet. Hiernach müßte zu folgern sein, daß die volle Ansteckungskraft des „Blutvirus" nicht mit derjenigen des gemischten „Schleimvirus"*) aus Wange und Nase gleichläuft. (l. c. 8, S. 477.)

3. Das Virus im Maserblut kann Berkefeldtfilter passieren. Es widersteht der Austrocknung für $25\frac{1}{2}$ Stunden, verliert seine Infektiosität nach einem viertelstündigen Aufenthalt bei einer Temperatur von 35° C, verträgt jedoch Kälte („freezing 13 bis 0°") auf die Dauer von 25 Stunden und es behält wahrscheinlich

*) Von mir gebrauchte Bezeichnung.

seine Ansteckungskraft nach einer 24 Stunden langen Aufbewahrung bei 15° C. (l. c. 4, S. 971.)

Mit aeroben und anaeroben Methoden ist kein Mikroorganismus züchtbar.

Diese von Anderson und Goldberger mitgeteilten Tatsachen regten natürlich zu Nachprüfungen an. Das kurz dauernde Fieber, die verhältnismäßig eng begrenzte Inkubation von 6 bis 11 Tagen. der oft für Masern nicht typische oder sogar fehlende Ausschlag veranlaßten Hectoen und Eggers[10]), gewissermaßen auf „Umwegen" festzustellen, ob die Einspritzung von Masernblut eine Leukopenie bei Affen wie bei den menschlichen Masern hervorrufe. Allein die Verminderung der weißen Blutkörperchen würde dann für eine gelungene Ansteckung sprechen. Es gelang ihnen der gesuchte Nachweis:

„Inasmuch as these monkeys, at the same time as they received the measles virus, also received a large amount of foreign protein in the form of human blood, it is of course questionable whether the changes in the leukocytes should be attributed to the action of the measles virus only. It might be said that the leukopenia is one of the results of the introduction of human blood and connected with the resulting processes of antibody formation and sensitization. While further observations are necessary in order to settle this point, it may be said that in monkeys injected with human blood for other purposes and in larger quantities than those used in these experiments, we have notes either no leukopenia at all or only slight and transitory diminutions in the counts. Hence it may be concluded that the leukopenia observed in Monkeys 5 and 10, and to a less degree in Monkey 2, most likely represents a reaction to the measles virus."

Diesen Befund konnten sie nicht bei Affen erheben, denen normales Menschenblut in größeren Mengen als die für den Masernversuch gebrauchten einverleibt worden war. Allerdings müssen Hectoen und Eggers zugeben, daß auch beim anscheinend gesunden Affen stark schwankende Leukocytenbilder ohne erkennbare Ursache neben verhältnismäßig hoher Lymphocytose vorkommen. Diese Erscheinung kann allerdings das Ergebnis von Anfang an trüben. Nichtsdestoweniger scheint es Hectoen und Eggers in ihren Schlüssen nicht beeinträchtigt zu haben.

Lucas und Prizer[12]) haben die Versuche sowohl von Anderson und Goldberger, was die klinische Seite anbetrifft, als auch die Feststellung von Hectoen und Eggers über die Zusammensetzung des Blutbildes bestätigt. Ihnen gelang der planmäßige Nachweis des Masernvirus im Blutserum allein, und zwar in den gleichen Krankheitsstadien, für die er bisher im Vollblute bewiesen worden war, ja bis zu 36 Stunden nach dem Auftreten des Ausschlags, eine Erweiterung des Versuchs von Anderson und Goldberger. Sie haben außerdem als die ersten bei masernkranken Affen Kopliksche Flecken festgestellt, die ihre Vorgänger wahrscheinlich nicht gesehen oder auf die sie nicht geachtet hatten. Ihr Urteil über das Blutbild lautet folgendermaßen (l. c. S. 192):

„During the pre-eruptive stage of the disease there is a leukopenia involving the polymorphonuclear neutrophils, the lymphocytes and the large mononuclear leukocytes. This leukopenia develops in from five to ten days after inoculation and may be preceeded by a transient lymphocytic and large mononuclear leucocytosis, which is probably lacking or only poorly developed in the severe form of the reaction but is strongly developed in less severe cases."

Tabelle

Name der Untersucher		Nr. des Versuchs	Art und Menge des Materials, sowie der Anwendung	Krankheitstag bei der Entnahme	Versuchstier	Nr. des Versuchstiers
Josias	Blutversuch	3	0,5 ccm Blut. Wie, nicht angegeben.	am 3. Tag volles Exanthem	1 **Macacus** (?)	3
		5	0,5 ccm Blut + 0,5 ccm NaCl-Lösung subcutan.	2. Tag Ex. +	desgl.	[illegible]
		7	1 ccm Blut subcutan.	1. Tag Ex. +	1 Cebus robustus („Sajou rob.")	7
	Schleimversuch	1	Mund, Rachen und Nasenmuscheln mit Schleim aus Rachen vom Patienten.	2. Tag Ex. +	1 Cebus capucinus („Sajou capuc.")	1
		2	Schleim auf Rachen, Nase und Conjunctiven von denselben Stellen eines Patienten.	2. Tag	1 Macacus (?)	2
		4	Injektion von Nasenschleim in Nase, Auspinselung des Rachens mit Rachenschleim.	2. Tag starke Coryza	desgl.	4
		6	Nase und Rachen mit Nasen- und Rachenschleim.	1. Tag Ex. +	1 Cebus robustus	6
Grünbaum		1	Tier wurde das Nachthemd eines Masernkranken angezogen.	. .	Schimpanse	1
		2	14 Tage später wurde demselben Tier die Nasen- und Rachenschleimhaut mit Nasen- u. Rachenschleim eines Masernkranken ausgewischt.	. .	1 desgl.	1
		3	2 ccm Blut von Masernkrankem.	. .	1 desgl.	2
Hectoen		1	4 ccm einer Mischung von 4 ccm Blut + 50 ccm Ascitesbouillon subc. (nach einem 24 std. Verweilen bei 37°).	1. Tag Ex. +	1 Mensch	1
		2	25 ccm von Blutspender auf 75 ccm Ascitesbouillon; von dieser Mischung nach 24 std. Verweilen bei 37° — 5 ccm subcutan.	30 Std. nach Exanthem	desgl.	2
Hectoen und Eggers		1	3 ccm Blut + 5 ccm 1% Citratlösung, von dieser Mischung je ½ ccm intrakardial und intraperit.	30 Std. nach Beginn des Exanthem	1 Mac. rhesus	5
			am 14. Tag von Nr. 5 3 ccm Blut in der gleichen Weise wie für Nr. 5 bereitet.	0	1 desgl.	2
		2	3 ccm Blut intrakardial.	36 Std. nach Ex.	1 desgl.	1
			am 12. Tag von Nr. 1 je 3 ccm intraperit.	0	2 desgl.	3 4
			3 ccm Blut + 3 ccm 1% Citratlösung intrakardial.	6 Std. nach Exanthem	1 desgl.	10

*) 0 nicht aufgetreten.
. . keine Angabe vorhanden.

Reaktion			Nähere Angaben und klinische Daten
Temp. am Tage nach der Infektion	Exanthem	Koplik	
	am Tage nach der Infektion		
0	./.	./.	Keine Reaktion.
0	. .	./.	Keine Reaktion.
0	./.	./.	Rötung des Körpers, aber kein deutliches Exanthem.
+ 27. Tag	./.	./.	Tier war außerdem 5 Tage in Berührung mit Masernkranken. 32 Tage hiernach Ausbruch der klinischen Erscheinungen: 27 Tage nach der Schleiminfektion Auftreten von Erythema lenticulare, das nach 5 Tagen abschuppt. Temperaturen.
0	. .	./.	Keine Reaktion.
0	. .	./.	Keine Reaktion.
+ 13. Tag	. .	. .	Nach 13 Tagen gedunsenes Gesicht, in diesem kleine rote Flecken, übriger Körper frei. Temperatursteigerung. — Exanthem 2 Tage später ohne Abschuppung verschwunden.
0	0	./.	Keine Erscheinungen.
0	+ 6. Tag	./.	2 Tage später Schnupfen, 10 Tage nach Infektion Tod.
0	0	. .	Da 10 Tage nach der 1. Inokulation keine Reaktion eintritt, werden nochmals 4 ccm Blut eingespritzt. — Nach ergebnislosem Verlauf 14 Tage später Nachthemd eines Masernkranken angezogen — keine Krankheitserscheinungen.
+ 13. Tag	+ 15. Tag	./.	Lokal vollständig reaktionslos, am 13. Tag 38,3°, am 14. Tag 39,4°, am 15 Tag Exanthem. Vom 17. Tag ab Temperatur normal; während Inkubation und Krankheit keine Symptome von seiten der Atmungsorgane.
siehe besondere Bemerkung			Lokal vollständig reaktionslos; allgemein bis zum 11. Tag o. B. Am Abend dieses leichte Temperaturerhöhung bis 37,6°, am 12. Tag Conjunctivitis, am 13. Husten, katarrhalische Erscheinungen („increased amount of mucus in the throat"). Temp. 39,4°. — 14. Tag typischer Masernausschlag.
+ 11. Tag	0	. .	Keine anderen klinischen Erscheinungen. Temp. dauert 3 Tage an. — 26 Tage später mit 3 ccm Blut, das 36 Std. nach Exanthem gewonnen war, geimpft; ohne Reaktion.
+ 11. Tag	0	./.	Am 9. und 10. Tag Rhinitis.
+ 8. Tag	./.	. .	Temp. vorübergehend.
0	0	./.	Keine klinischen Erscheinungen.
+ 12. Tag	+ 15. Tag	. .	11. bis 13. Tag Abendtemp. etwas höher, am 12. Tag deutlich krank bis zum 15. Tag, hier Beginn eines Exanthems, rötlich, makulopapulös, das am 16. Tag ausgesprochen ist. Infektion der Bindehäute am inneren Augenwinkel, deutliche Abschuppung nicht erkennbar.

Tabelle Nr. 1

Name der Untersucher	Nr. des Versuchs	Art und Menge des Materials, sowie der Anwendung	Krankheitstag bei der Entnahme	Versuchstier	Nr. des Versuchstieres
Lucas und Prizer	1	2 ccm klares Blutserum intracerebral + 3 ccm Serum intraperit.	6 Std. vor Ex. u. 36 Std. nach der ersten Temp.-Erhöhung	1 desgl.	112
		2 ccm Blutzellen + Serum intracerebral + 3 ccm derselben Mischung intraperit.	desgl.	1 desgl.	113
	2	bei Rhes. 112 am 9. Tag Blutentnahme und davon 2 ccm Serum intracerebral + 3 ccm subcutan.		1 desgl.	115
		48 Std. nach pos. Koplik von Rhes. 113 Blut und davon Serum in gleichen Dosen.		1 desgl.	116
Nicolle und Conseil	1	6 ccm Blut intrap.	24 Std. vor Ex.	1 Mac. sinicus	1
	2	von Nr. 1 — 2 ccm intrap.	—	1 desgl.	2
Tunicliff	1	5 ccm Blut + 8 ccm 1 % Natr.-Citratlösung, hiervon $^1/_2$ ccm intrav. und $^1/_2$ ccm intrap.	24 Std. nach Exanthemausbruch	1 Mac. rhesus	1
Jurgelunas	1	5 ccm defr. Blut intravenös.	12 bis 24 Std. vor Ex.	1 Pavian	1
	2	Schleim von demselben Kranken wie bei 1, in 10 ccm NaCl-Lösung subcut.	desgl.	1 Mac. cynomolgus	2
	3	4 ccm defr. Blut.	1. Tag des Ex.	1 desgl.	3
	4	Schleim in NaCl-Lösung vom Kranken für 3.	desgl.	1 desgl.	4
	5	3 ccm defr. Blut subcutan + 3 ccm defr. Blut intrav.	am 2. Tag des Exanthem.	1 desgl.	5
	8	Einreiben in Mucosa der Mundhöhle von Schleim aus Rachen- und Zungenbelag.	2 Masernfälle mit Koplik. ohne Ex. u. ein dritter v. 2. Tag des Ex.	1 desgl.	
	9	Einreiben von Schleim von Zunge und Rachen in Schleimhaut der Mundhöhle.	1. Tag des Exanthems	1 Mac. rhesus	9
	10	Einreiben.	a) von 2 Kranken 1. Tag d. Ex. b) von 2 Kranken 3. Tag des Ex.	1 desgl.	10
Hlava	1	Blut subcutan.	am 1. Tag d. Ex.	Mac. rhesus	1
	2	Blut in Nase u. Bindehautsack.	desgl.	Kronenaffe	2

Fortsetzung.)

Reaktion			Nähere Angaben und klinische Daten
Temp. am Tage nach der Infektion	Exanthem	Koplik	
	am Tage nach der Infektion		
	+	+ 10. Tag	Temperaturen bei allen Affen stark verschieden, Erythem auf Gesicht und Stirn. Blutbild charakteristisch für Masern, mit Ausnahme von Rhesus 116.
Temp. stark verschieden und nicht charakteristisch	+	+ 10. Tag	
		+ 10. Tag	
	0	0	Keine sicheren Erscheinungen für Masern.
– 9. Tag	0	./.	Am 2. und 3. Fiebertag Temp. maximum (40°).
0	0	./.	Keine klinischen Erscheinungen.
+ 8. Tag	0	0	Am Tage der Infektion 40°; diese Temperatur fällt stufenweise bis zum 7. Tage auf 39,2°. Am 8 Tag Temp. steigt auf 39,4°, am 9. Tag leichter Abfall; sie hält sich auf dieser Höhe. Am 7. Tag waren die Schleimhäute etwas röter als bisher.
			9 Tage später Temp. bis 38,2°; am 10. Tag Freßunlust, morgens 38.1°, abends 36,5°. Rötung des Rachens. Auf Bauchhaut einige kleine rosafarbene Flecke.
0	0	./.	Nach 40 Tagen keine Reaktion.
0	0	./.	Nach 35 Tagen keine Reaktion.
..	./.	./.	Nach 6 Tagen an Streptokokkensepsis †.
..	./.	./.	Nach 40 Tagen ohne Reaktion.
..	./.	./.	Nach 35 Tagen ohne Reaktion.
..	./.	./.	Nach 35 Tagen ohne Reaktion.
..	./.	./.	Nach 25 Tagen ohne Reaktion.
0	0	./.	Keine Erscheinungen irgendwelcher Art.
0	0	./.	

Tabelle Nr. 2

Name der Untersucher	Nr. des Versuchs	Art und Menge des Materials, sowie der Anwendung	Krankheitstag bei der Entnahme	Versuchstier	Nr. des Versuchstiers
Hlava	3	1 ccm Blut intratracheal (durch Katheter nach Tracheotomie).	am 1. Tag des Exanthems	1 Mac. rhesus	[illegible]
	4	1 ccm defibr. Blut intratracheal.	von Nr. 3 am 3. Tag des Exanthems	desgl.	[illegible]
	5	Filtrierte Mischung v. Nasen-Bindehautsekret u. Speichel intratracheal.	am 1. Tag des Exanthems	(Schwanzaffe?)	[illegible]
	6	Wie Nr. 5 infiziert.	desgl.	1 Mac. rhesus	[illegible]
	7	Nasensekret intravenös.	desgl.	desgl.	[illegible]
	8	defibr. Blut in den Hoden und subcutan.	desgl.	desgl.	[illegible]
	9	Speichel in den Hoden.	desgl.	desgl.	[illegible]

Zwei neue Gesichtspunkte in die Masernerforschung brachte die Arbeit von Nicolle und Conseil[13]): 1. Auch 24 Stunden vor dem Ausschlag ist das Blut ansteckend. 2. Außer dem Mac. rhesus und cynomolg. ist noch der Mac. sinic. mit Masern zu infizieren*). Die einzig nachweisbare klinische Erscheinung war eine 2 bis 3 Tage dauernde Temperaturerhöhung am 9. Tage nach der Impfung. Das zweite Tier, ein Affensäugling, blieb vollkommen reaktionslos. Welcher Art die von Marzinowsky (nach Jurgelunas, l. c. S. 485) an einem Rhesus vorgenommene und ergebnislos verlaufende Übertragung gewesen ist (Impfstoff? Anwendungsweise?) kann wegen unvollständiger Angaben nicht erläutert werden. Die von Tunicliff[16]) ausgeführte Impfung war in dem Sinne angestellt, genau wie Hectoen und Eggers, Lucas und Prizer auf dem Umwege über eine biologische Reaktion die Ansteckungsmöglichkeit von Affen durch menschliches Masernblut darzutun. Ausgehend von der aus der menschlichen Pathologie bekannten Tatsache, daß die phagocytäre Tätigkeit der polynucleären, weißen Blutkörperchen während der Masernleukopenie vermindert ist,

*) Die von Josias beobachtete Empfänglichkeit des Cebus robustus und capuc. scheint ihnen entgangen zu sein.

·tsetzung.)

Reaktion			Nähere Angaben und klinische Daten
mp. Tage h der ·ktion	Exanthem	Koplik	
	am Tage nach der Infektion		
1. Tag	+ 13. Tag	0	Vom 5. bis 7. Tag war das Tier niedergeschlagen, vereinzeltes Niesen. Conjunctivitis und Rhinitis nicht vorhanden. Am 11. Tag vereinzelte Fleckchen, am 13. Tag über den ganzen Körper ausgebreitetes Exanthem. Vom 14. bis 16. Tag verschwand es. Temperatur von Anfang an 38°, am 12. Tag am höchsten 39,8°.
2. Tag	0	..	Temperaturen schwankten, am 12. Tag am höchsten (39,7°), hierauf Abfallen in den folgenden Tagen. Nur während Fieberzeit krank.
+	0	0	Die Temp. ist von Anfang an hoch, zwischen 38 und 39°, schwerer Krankheitszustand, Lungenentzündung, die nach dem 12. Tag abheilt.
+	0	0	Am 5. und 6. Tag bis 40,3°, dann Abfall, am 12. Tag 40,1°.
+	0	..	Ständig hohe Temperatur bis zum 14. Tag, im Blute vom 5. Tag an Diplokokken.
10. Tag	+ 11. Tag	+ 10. Tag	Am 11. und 12. Tag deutlich sichtbarer, rotbrauner fleckiger Ausschlag, der am 13. Tag verschwindet. 10. Tag Bindehautentzündung. Temp. am 2. Tag 39,7°, 10. Tag 39,6° und dann Abfall zur Norm.
12. Tag	+ 11. Tag	÷	Exanthem (fleckig) nur auf Kopf beschränkt, verschwindet am 13. Tag. Höchste Temp. am 12. Tag 39°, sonst zwischen 38 und 39°. Am 14. Tag an Sepsis nach Hodenabsceß ÷.

besonders ausgesprochen gegenüber den pathogenen Kokken und dem Tuberkelbacillus, untersuchte Tunicliff, ob beim Rhesus, der mit Masernblut infiziert war, das gleiche zu beobachten wäre. Am 5. Tage nach der Einspritzung trat ein deutlicher Leukocytensturz ein, der sich 15 Tage hielt, am 22. Tage war eine leichte Leukocytenerhöhung vorhanden, die am 23. Tage normalen Werten Platz machte. Die phagocytäre Fähigkeit war zuerst gesteigert, jedoch mit dem Einsetzen der Leukopenie trat ein deutlicher Umschwung ins Gegenteil ein. Eine ähnliche Beobachtung war bei der Übertragung normalen Blutes auf einen Rhesus nicht wahrzunehmen. Aus diesem leider nur einmal vorgenommenen Versuch glaubte Tunicliff eine Übertragbarkeit der Masern auf Affen als sicher annehmen zu können. Mit den von Hectoen und Eggers, Lucas und Prizer gefundenen Blutbildern stimmt das von Tunicliff Festgestellte insofern nicht ganz überein, als sie keine beginnende Leukocytose nach der Übertragung bemerkten, sondern gleich eine Verminderung der weißen Blutkörperchen, die in erster Linie die polynucleären Zellen und die Lymphocyten betraf. Ich glaube, daß dieser Unterschied des Blutbildes für die Gesamtbeurteilung nicht sonderlich schwer ins Gewicht fallen wird; auch bedarf er noch weiterer Bestätigung.

Tab

Name der Untersucher	Nr. des Versuchs	Art und Menge des Materials, sowie deren Anwendung	Krankheitstag bei der Entnahme	Versuchstier	Nr. des Versuchstieres
Anderson u. Goldberger (S. 847) (S. 887)	1	10 ccm Mischung aus 10 ccm defibr. Blut + 10 ccm NaCl-Lösung intrap.	Exanthem eben erschienen	1 Mac. rhesus	[illegible]
		10 ccm obiger Mischung + einer von der ursprünglichen Lösung nochmal auf die Hälfte verdünnte intrap.	desgl.	1 desgl.	[illegible]
	2	5 ccm defibr. Blut intrap.	24 Std. nach Exanthem	2 desgl.	[illegible]
		2,5 ccm defibr. Blut + 2,5 ccm NaCl intrap.	desgl.		[illegible]
	3	5 ccm defibr. Blut + 5 ccm NaCl-Lösung subc.	20 Std. nach Exanthemausbruch	3 desgl.	[illegible]
		Dasselbe intrap.	desgl.		[illegible]
		0,5 ccm intracer.	desgl.		[illegible]
	3a	9 ccm defibr. Blut von Nr. 12, als gerade Temp. zurückging.	. .	1 desgl.	44
	4	2,5 ccm defibr. Blut intrakardial	22 Std. nach Exanthemausbruch	3 desgl.	[illegible]
		0,5 ccm intracer. + 3 ccm intrap.	desgl.		[illegible]
	4a	Defibr. Blut von Nr. 8 am 9. Tag hiervon 0,5 ccm intracer. + 3 ccm intrap.	ungefähr 20 Std. vor Ausbruch des Exanthems	2 desgl.	[illegible]
		0,25 ccm intracer. + 3 ccm intrap.	desgl.		[illegible]
	4b	Von Nr. 6 am 10. Tage je 2 ccm subc. und intravenös	beim Erscheinen des Exanthems	2 desgl.	[illegible]
		Von Nr. 6 — 2 ccm intravenös	desgl.		[illegible]
(S. 113)	1	0,5 ccm defibr. Blut intracer. + 3 ccm intrap.	wahrscheinlich 24 Std. nach Exanthemausbruch	3 desgl.	41
		0,5 ccm Serum intracer. + 2 ccm intrap.			[illegible]
		0,5 ccm gewaschene Blutsusp. + 3 ccm intrap.			[illegible]
	2	Blutmenge nicht angegeben		1 Mac. cynomolgus	[illegible]
				1 Mac. rhesus	[illegible]

3.

Reaktion			
mp. Tage der ktion	Exanthem	Koplik	Nähere Angaben und klinische Daten
	am Tage nach der Infektion		
	. .	./.	Außer diesen unbedeutenden Temperatursteigerungen keine Krankheitszeichen irgendwelcher Art. Verf. halten Versuche für negativ.
am . Tag ichte emp.	. .	./.	
9. Tag	./.	./.	Am 10. Tag leichte Temp., am 11. Tag höher, dann Abfall.
0. Tag	./.	./.	Temp. am 10. Tage leicht erhöht (keine näheren Angaben), jedoch vorher und nachher ebenfalls unregelmäßige Temp., die nicht als spezifisch angesehen werden.
11. u. . Tag	. .	. .	Leichte Temp., die zu gering sind, um als positive Reaktion gedeutet zu werden.
6. Tag	./.	./.	
10. Tag eicht	./.	./.	Geringes Erythem, am 4. Tage nach Erscheinen abgeblaßt und abgeschuppt. In Vers. 4 nochmals inokuliert (Menge unbekannt), keine Reaktion.
0	./.	./.	Überhaupt keine Reaktion.
9. Tag	+10. Tag	./.	Temp. stark ausgeprägt, war aber vom 6. Tage ab auch schon hoch. Verf. erhalten letzte Steigerung für beweisend. — Husten.
10. Tag is 41°)	+12. Tag	./.	Am 8. Tag Beginn der Reaktion, Höhepunkt am 12. Tag: Zu diesem Zeitpunkt Exanthem, das am 10. Tag in voller Blüte begann, am 16. Tag abgeblaßt, gering schuppend.
6 Tag	+10. Tag	./.	Vom 6. Tage ab Temp.-Erhöhung, bis zum 7. Tage steigend, fällt dann und schwankt in mäßigen Grenzen, und dann in großen Amplituden. 10. Tag leichtes Exanthem, 11. und 12. Tag kaum noch feststellbar.
6. Tag	+ 9. Tag	./.	6. Tag Temp.-Erhöhung, am 9. Tag Höhepunkt, hierbei und am 10. Tag Exanthem, 2 Tage später abgeblaßt.
6. Tag	+ 9. Tag	./.	5 bis 6. Tag Temp., 7. Tag Höhepunkt, hält sich einen Tag auf Höhe, dann langsamer Abfall in drei Tagen. — Am 9. mäßige Eruption, nach 3 bis 5 Tagen verschwunden. Insgesamt 6 bis 7 Tage Fieber.
5. Tag	0	./.	5. Tag Temp., die am 6. Tag abfällt, dann wieder ansteigt und am 7. Tag Höhepunkt erreicht, aber erst am 12. Tage zur Norm zurückkehrt.
0	0	./.	Ohne jede klinische Erscheinung.
0	0	./.	
11. Tag	0	./.	11. Tag erste Temp.-Erhöhung, die am 14. Tag zur Norm fiel. Keine klinischen Zeichen.
+	0	./.	
+	+	./.	

Tabelle Nr. 1 [cut off]

Name der Untersucher	Nr. des Versuchs	Art und Menge des Materials, sowie deren Anwendung	Krankheitstag bei der Entnahme	Versuchstier	Nr. [illegible]
Anderson u. Goldberger (S. 113)	2	Vom selben Patienten 3 ccm einer Mischung von 5 mal gewaschenen Blutkörperchensusp. + defibr. Blut āā	20 Std. nach Ausbruch des nicht voll entwickelten Exanthems	3 Mac. rhesus	[illegible]
		3 ccm Serum intracer.			[illegible]
		3 ccm def. Blut intrakardial + 3 ccm Rhesusnormalblut			[illegible]
		Vom selben Patienten 3,5 ccm intrav.	Exanthem in voller Blüte	2 desgl.	[illegible]
		4,5 ccm intrav.			[illegible]
		4 ccm intrav. + 0,5 ccm subc.	bei beginnender Abblassung u. Abschuppung	2 desgl.	[illegible]
		4,5 ccm intrav. + 2 ccm subc.			[illegible]
(S. 476)	1	Nase, Maul und Pharynx mit gelöstem Wangen- u. Rachensekret ausgesprayt, außerdem noch Maul, Gaumen und Rachen mit Wangen- und Nasensekret ausgewischt	24 Std. nach Erscheinen des Exanthems	3 desgl.	94a
		Wie 94a behandelt, nur daß Maul, Gaumen und Rachen nur mit Nasenschleim ausgewischt werden	desgl.	desgl.	94b
		5 ccm Wangen- und Rachenschleim in NaCl gelöst subc.	desgl.	desgl.	95
	2	1,5 ccm Lösg. aller 3 Schleimsorten subc.	zu Beginn des Exanthems	2 desgl.	104a
		2 ccm desselben, jedoch etwas Blut vom Rachen eingeschlossen	desgl.		104b
		Passageversuch		2 desgl.	110a 110b
	3	Vom selben Pat. Wangen- und Nasenschleim je 3 ccm subc.	24 Std. nach Erscheinen des Exanthems	2 desgl.	106a 106b
	4	Vom selben Pat. dasselbe wie bei Vers. 3 — je 2 ccm subc.	48 Std. nach Erscheinen des Exanthems	2 desgl.	109a 109b
		Passageversuch		2 desgl.	111a 111b
		24 Std. nach Exanthemausbruch bei 109b von diesem Blutentnahme 10 ccm u. defibriniert intravenös 111a u. 111b intrav. (Menge für das einzelne Tier nicht angegeben)			

Berührungsversuch. Ein Mac. cynomolgus wird zu Nr. 83, der ge[…] man ihn zu Nr. 93b, der am 5. Tage seiner Erkrankung ist (Fie[…] Temperatursteigerungen bei ihm, 5 Tage später bricht ein Exant[…] 93b angesteckt worden ist. Das völlig gleiche Ergebnis hatte[…]

tsetzung.)

Reaktion			Nähere Angaben und klinische Daten
mp. Tage	Exanthem	Koplik	
ı der ktion	am Tage nach der Infektion		
+	+	./.	Ohne nähere klinische Angaben.
+	+	./.	
+	+	./.	
+	0	./.	Hohe fieberhafte Erscheinungen traten sofort nach Inokulation auf; Tiere litten stark an Diarrhöe; keine sonstigen für Masern sprechende Erscheinungen.
+	0	./.	
0	0	./.	Keine Reaktionen irgendwelcher Art.
0	0	./.	
			Ohne Krankheitserscheinungen.
0	0	./.	Ohne irgendwelche Reaktion.
0	0	./.	Ohne irgendwelche Reaktion (lokaler Absceß an Injektionsstelle).
9. Tag	+ 9. Tag	./.	Deutliches Exanthem, Temp.
9. Tag	+ 9. Tag	./.	
	+ 8. Tag	./.	Deutliches Exanthem.
	+ 8. Tag	./.	Nicht so deutlich ausgesprochen.
0	0	./.	Beide Tiere erkranken an Injektionsstelle an Abszessen, 106a stirbt daran, 106b ohne jede Reaktion.
0	0	./.	
+	+	./.	Genauere Angaben fehlen, Vers. jedoch positiv.
-10. Tag	+10. Tag	./.	Ausgesprochene Fiebersteigerung; Exanthem.
-6. Tag	+ 7. Tag	./.	Ausgesprochene für Affen-Masern typische Reaktion.
0	0	./.	Keine Erscheinungen.

chnupfen, Husten und ausgedehntes Exanthem hatte, für 6 Tage lang gesetzt. Dann gibt usten, Exanthem). Nach 5 Tagen sperrt man ihn zu Nr. 113a. An diesem Tage beginnen us, das ohne deutliche Abschuppung abblaßt. Verf. glauben, daß er entweder bei 83 oder ie bei einem zweiten Versuch derselben Anordnung.

Tabelle Nr. [illegible]

Name der Untersucher	Nr. des Versuchs	Art und Menge des Materials, sowie deren Anwendung	Krankheitstag bei der Entnahme	Versuchstier	Nr. des Versuchstiers
Anderson u. Goldberger (S. 971)	3	2 mal filtriertes Serum	ohne nähere Angabe des Termins	4 Mac. rhesus (nur 101b ist numeriert	[illegible]
	4	desgl.		1 Mac. rhesus	[illegible]
				1 Mac. sinicus	[illegible]
	1	Eingetrocknetes Blut mit NaCl-Lösung aufgeschwemmt	ohne nähere Angabe des Termins	2 Mac. rhesus	[illegible] [illegible]
	2	Von Rhesus 110a Blut wie bei 1 zubereitet		2 desgl.	[illegible] [illegible]
	Kälteversuch	Von Rh. 110a defibr. Blut mit Kälte behandelt, intravenös. Blut 25 Std. bei 0° u. — 13°, dann erst aufgetaut und bis 37° erwärmt	ohne nähere Angabe des Termins	1 desgl.	[illegible]
	Zeitversuch	Blut 24 Std. } nach Entnahme 25 „ „ } bei 15° verschlossen aufbewahrt		2 desgl. 2 desgl.	[illegible]
		Versuch über Hitzebeständigkeit des Masernvirus: 1. Blut bei 57° — 15 Min. lang gehalten — Tier erkrankt nicht. 2. } 2 Versuche 3. } Blut bei 55° — je 15 Min. lang gehalten — Tier erkrankt			

Kurz vor Ausbruch des Krieges hat dann Jurgelunas die Empfänglichkeit der Affen geprüft und, wie aus den Tabellen hervorgeht, mit völlig fehlgeschlagenem Ergebnis. In seiner Versuchsanordnung ließ er sich von den gleichen Gesichtspunkten wie seine Vorgänger leiten. Er hat sich ebenfalls die günstigsten Krankheitsstadien zunutze gemacht. Mit Ausnahme des Versuchs mit dem Pavian will Jurgelunas alle anderen Übertragungen nicht als positiv gelten lassen (l. c. S. 487):

„Obgleich nach der Meinung der Spezialkollegen das bei diesem Affen aufgetretene Exanthem mit dem morbillösen auch nicht identisch war und die Temperaturreaktion fehlte, spricht doch eine ganze Reihe von Symptomen, wie der Tod des Tieres am 12. Tage nach der Impfung, die Sterilität des Blutes, Vorhandensein von Angina, Fehlen irgendwelcher scharf ausgesprochener Veränderungen der inneren Organe, die die Todesursache erklären könnten, und endlich das eigentümliche Exanthem für irgendeine Erkrankung, welche bis zu einem gewissen Grade Ähnlichkeit mit Masern hat."

Die Versuche von Josias, Nicolle und Conseil und Marzinowsky betrachtete Jurgelunas als mißlungen. Auch diejenigen von Anderson und Goldberger sowie von Grünbaum glaubt er nicht hin-

·tsetzung.)

Reaktion			Nähere Angaben und klinische Daten
mp. Tage	Exanthem	Koplik	
ı der ktion	am Tage nach der Infektion		
+	.·.	./.	2 Versuche mit Blutserum von defibriniertem Blut + 3 Vol. NaCl gemischt, ehe man die Mischung durchs Berkefeldfilter gehen ließ. Von 4 Affen ist bei Vers. 3 nur 101b erkrankt („recognizable evidence of reaction“).
+	+	./.	
+	. .	./.	„Fairly well defined febrile reaction“. — Ein zweiter von 113a geimpfter Affe bleibt reaktionslos.
0. Tag	. .	./.	Temp. leicht erhöht, Dauer von 2 Tagen.
0	0	./.	Ohne jegliche Reaktion.
0	0	./.	Ohne jegliche Reaktion.
5. Tag	+	./.	Ausgesprochene Reaktion.
!6. Tag	+	./.	Nr. 118a war außer dieser künstlichen Infektion der Berührung mit masernkranken Affen ausgesetzt.
0	0	. .	Vollständig negativ.
15. Tag		. .	Am 15. Tag mäßige Temp., Absinken der Kurve, dann nochmals 6 Tage lang Temp.

reichend beweisend, „um positive Schlüsse zu ziehen“. Die Gründe über seine absprechenden Urteile enthält uns der Verfasser leider vor.

Auch Hlava[11]), der ebenfalls mit Affen experimentierte, ist in 3 Fällen zu positiven Ergebnissen gelangt. Er hat als Erster sich der Hodenimpfung bedient, und die von ihm mitgeteilten Krankheitsbefunde — Exanthem usw. — unterscheiden sich in nichts von den erfolgreichen Impfungen seiner Vorgänger.

Der Krieg hat nun Nordamerikaner veranlaßt, den Faden von neuem aufzunehmen. Sellards und Wentworth, später Sellards[15]) allein, beschäftigten sich näher mit der Übertragbarkeit auf Affen. Ihre Versuche blieben ergebnislos (s. Tabelle 4). Sie dachten an die Möglichkeit, das Virus könne, auch ohne irgendwelche Erscheinungen hervorzurufen, im Affenkörper gehaftet haben. Deshalb entnahmen sie Affe Nr. 3 3,5 ccm Blut und impften damit subcutan einen Menschen, der hierauf aber nicht erkrankte. Sie vervollständigten ihr Vorgehen durch die Injektion von $1^1/_2$ ccm Serum eines frischen Masernfalles in ein zweifellos empfängliches Individuum. Auch dieses blieb gesund. Im Gegensatz zu Anderson und Goldberger halten sie an der Er-

Tabelle

Name der Untersucher	Nr. des Versuchs	Art und Menge des Materials	Krankheitstag	Versuchstier	Nr. der Versuchstiere
Sellards und Wentworth (S. 57)	1	10 ccm Blut + 40 ccm NaCl, hierauf defibriniert und intrap. injiziert	18 Std. nach Ex. (von Pat. A.)	1 Mac. rhesus	1
		Blut + gleiche Teile einer 2 proz. NaCl-Citratlösung, hiervon 15 ccm intrap.	4 bis 6 Std. nach Ex. (von Pat. C)	Dasselbe Tier	1
		Blut + gleiche Teile NaCl defibrin., hiervon 20 ccm intrap.	12 Std. nach Ex. (von Pat. D.)	Dasselbe Tier	1
		1 Teil Blut + 2 Teile NaCl und 20 ccm der defibrin. Mischung intrap.	12 Std. nach Ex. (von Pat. E.)	Dasselbe Tier	1
	2	Blut + gleiche Teile NaCl, hiervon 20 ccm defibrin. Mischung intrap.	6 bis 12 Std. nach Ex. (von Pat. B.)	1 Mac. rhesus	2
		12 Tage nach dieser Injektion wurden an 3 hintereinander folgenden Tagen Einspritzungen in genau den doppelten Mengen, wie sie bei Rh. 1 angegeben sind, gemacht	(von Pat. C., D. und E.)		
	3	Am 1. Tag 8 ccm Mischung intrakardial + 12 ccm intrap. Am 2. und 3. Tage 30 ccm der defibrin. Mischung intrap.	Blut von denselben Patienten	Mac. rhesus	[illegible]
(S. 311)	1	Von 2 verschiedenen Patienten Blut in annähernd dem gleichen Volum von Citratlösung gesammelt; Vermischung beider Proben, hiervon 2 ccm subcut. und 2 ccm intrap. (in Nr. 1 und 2)	Stadium vor Exanthemausbruch	1 Mac. rhesus	[illegible]
				1 Mac. rhesus	2
		6 ccm der Mischung subcut. und intramuskulär		1 Mensch 1 Mensch	[illegible]
	2	Von demselben Patienten 1 Tag später Blutentnahme (die gleiche Versuchsmenge wie bei 1)	1) 18 Std. nach Ex. 2) 6 Std. vor Ex.	2 Mac. rhesus	1) [illegible] 2) [illegible]
		Dasselbe		2 Menschen	[illegible]
	3	Rhesus 2 am 7. Tage Blut entnommen und Mensch infiziert 3 ccm Blut + 2 ccm einer 2,5 proz. Citrat-NaCl-Lösung intram. und subcut.		1 Mensch	[illegible]

4.

Reaktion			
mp. Tage h der ktion	Exanthem	Koplik	Nähere Angaben und klinische Daten
	am Tage nach der Injektion		
dieser zweiten Serie ist Temp. etwas erhöht (Zahlen nicht angegeb.)	0 0 0 0	.. ..	Keine Erscheinungen, die irgendwie für Masern sprachen, traten auf. — Die Leukocytenzahlen schwankten beträchtlich, jedoch war nicht einmal für kurze Zeit Leukopenie festzustellen. 16 Tage nach dieser Injektion wird Nr. 1 mit Masernblut von Pat. C reinokuliert. 24 Stunden später erneute Injektion mit Blut von D. — Wieder 24 Stunden darauf Blutinjektion von Pat. E. — Gleichzeitig mit Temperaturerhöhung ist Steigen der Leukocytenzahl festzustellen.
	+ 10. Tag siehe jedoch „nähere Angaben"	0	Vor der Injektion hatte das Tier ein ausgeprägtes Erythem über Gesicht und Augenbrauen; auch einige Flecken waren zu sehen. Dieser „Rash" blaßte während der ersten Woche der Inkubation ab, wurde jedoch 10 Tage nach der Inokulation stärker sichtbar, obwohl seine Intensität nicht so groß war wie während der Zeit vor der Injektion. Seitdem schwankte der Zustand hin und her. — 2 Monate nach der letzten Injektion ist er ausgesprochener als zu jedem andern Zeitpunkt während der Inkubationsperiode. — Irgendwelche Schleimhautaffektionen traten dabei nicht auf. Gleichzeitig mit Nr. 1 und 2 erhielt Nr. 3 eine Reihe von Einspritzungen von den gleichen Blutspendern.
0	0	0	Keine allgemeinen und lokalen Reaktionen.
..	siehe Bemerk.	..	Am 12. Tage nach der ersten Injektion Entwicklung eines „Rash", zart, aber genau zu sehen, auf Gesicht und oberen Brustkorbpartien. An Augen und Nase angedeutete („diskrete") Maculae, besonders um die Haarfollikel. An diesem Tage mäßiges, aber bestimmtes Unwohlsein. — Am 2. Tage Abblassen des Rash, hinterläßt nur einige Pigmentierungen, auch diese sind am 3. Tage verschwunden. Am Tage darauf Auftreten einer schweren Pneumonie.
0 0	0 0	0 0	Die beiden Menschen blieben völlig frei von irgendwelchen für Masern sprechenden Erscheinungen.
			Wie bei Vers. 1.
			Wie bei Vers. 1.
0	0	0	Keine lokalen und allgemeinen Symptome irgendwelcher Art. Leukocytenzahl normal.

fahrung fest, die bisher lehre, daß die Erreger der typischen Protozoenkrankheiten an die roten Blutkörperchen gebunden seien, während gerade die Befunde von Anderson und Goldberger — Haften des Maserngiftes sowohl an den Erythrocyten als auch im Serum — diesem widerspräche. Aber auch ferner, daß die besagten Infektionskrankheiten, deren Erreger innerhalb der roten Blutkörperchen säßen, durch Insekten übertragen würden. Gerade bei Masern spiele die Ansteckung durch Tröpfchen („droplet-infection") die Hauptrolle*).

Der wichtigen Frage, ob das bisher bei Affen beobachtete und für die gelungene Maserninfektion als beweisend angesehene Exanthem wirklich als ein echter Masernausschlag zu gelten habe, hat sich Sellards zugewendet. Er hat von einem Affen, der ein solches Exanthem am 12. Tage zeigte, Blut auf masernempfängliche Menschen geimpft, ohne daß diese erkrankten (Tabelle 4). Obwohl sich Sellards sagt, daß aus verschiedenen Gründen — relative Immunität oder gar ungünstiges Krankheitsstadium — das Virus nicht haftete, scheint ihm doch dieser Versuch dafür zu sprechen, den fraglichen Ausschlag nicht für Masern eigentümlich zu halten. Er glaubt eher, daß eine Serumreaktion als anaphylaktische Erscheinung in Betracht zu ziehen sei. Über das Auftreten dieser Reaktion bei Affen liegen allerdings bis heute noch keine Beobachtungen vor. Die kritischen Einwände, die er gerade in diesem Punkte den Ergebnissen von Anderson und Goldberger entgegenhält, können hier nicht eingehend vorgebracht werden. Es genüge der Hinweis, daß er eine Lösung durch den Versuch anstrebte (Tabelle 5). Von 10 Tieren wiesen 4 einen sehr schwachen „erythematous blush"

*) Anmerkung während der Drucklegung: Nicolle und Conseil erheben neuerdings gegen die Sellardsschen Versuche Einwände. („La virulence du sang des rougeoleux n'est pas contestable", Compt. rend. Soc. biol. 83, 1920, S. 56). Versuche von 1913 werden von ihnen leider jetzt erst veröffentlicht; es ist ihnen, ihren Angaben nach, folgendes gelungen: Impfung eines Mac. sinicus mit 8 ccm Masernblut, 12 Std. nach Exanthemausbruch entnommen. Inkubation 9 Tage: Temp. 42,2°; am 10. Tage 40,7°, am 11. Tage 39,5°. Zu diesem Zeitpunkt Übertragung von 4 ccm Blut (je 4 ccm?) intraperitoneal auf zwei andere Mac. sinic. und 1 ccm subcutan auf ein Kind. Alle drei erkrankten, die Affen nach 8 und 9 Tagen mit Fieber von 5 und 2 Tage Dauer, bei letzterem sehr stark. Das Kind bot klassische Masern (Krankheitsbeginn am 9. Tage), am 11. Tage Exanthem, Fieberabfall am 13. Tage. Am 12. Tage übertrugen N. u. C. vom Kinde wiederum Blut auf drei Mac. sinic., 5 bis $5^1/_2$ ccm intrap. Während das jüngste der Tiere frei von Erscheinungen blieb, hatte der eine Affe am 9. und 10. Tage ein zweitägiges, der dritte nach 11 Tagen ein fünftägiges Fieber. Gerade der letztere hatte 4 Stunden nach der Impfung mit Masernblut außerdem noch 4 ccm Serum eines Masernrekonvaleszenten erhalten, das am 6. Tage nach Fieberabfall gewonnen und 14 Tage im Eisschrank aufbewahrt worden war. — Weitere Versuche — Übertragung von 3 ccm Masernblut in die Bauchhöhle eines Mac. sinic., ferner intrap. bei 5 Meerschweinchen, und bei 2 intracerebral, 20 ccm intrap. bei einem Schwein und 4 ccm intrap. bei einer neugeborenen Katze, intracerebrale Übertragung von Tränen Masernkranker auf 2 Meerschweinchen — verliefen vollständig ergebnislos. Die mißlungenen Übertragungsversuche von Sellards glauben N. u. C. auf Immunität seiner Versuchspersonen auf frisch überstandene Masern zurückführen zu müssen.

8 bis 10 Tage nach der Serumgabe auf, der sich besonders im Gesicht und den oberen Teilen der Brust während 2 bis 3 Tagen bemerkbar machte und der, ohne Abschuppung zu hinterlassen, verschwand. Die Tiere blieben sonst gesund. Sein Schlußurteil faßt Sellards daher zusammen (l. c. S. 313):

„The slight erythema produced in some of these animals was by no means sufficient to permit of its interpretation as a serum rash; the symptoms, however, did appear to correspond fairly well with some of the indefinite rashes to which some authors attach signifiance in the diagnosis of measles. A very slight reaction is sufficient to complicate the interpretation of the delicate and inconstant effect resulting from the injection of measles blood."

Tabelle Nr. 5.
(Nach Sellards, S. 313.)

Versuchsnummer	Versuchstier	Art des Materials	Es wurden ungefähr injiziert ccm			Ergebnis
			subc.	intrap.	intrav.	
1	M. rhesus	M.B.	1	?	0	Keine Wirkung.
10 Wochen später		N.S.	0	0	5	
2	„	M.B.	1	1	0	„definite rash".
10 Wochen später		N.S.	0	0	5	10 Tage nach der 2. Injektion
3 Tage später		N.S.	0	10	0	leichtes Erythem.
3	M. syrictus	N.S.	3	0	7	
2 Tage später		N.S.	0	1	0	9 Tage später leichtes Erythem.
4	„	N.S.	2	5	3	Ohne Wirkung.
2 Tage später		N.S.	0	10	0	
5	„	P.S.	0	0	5	„ „
6	„	P.S.	1	0	5	8 Tage später leichtes Erythem.
1 Tag später		P.S.	0	10	0	
7	„	P.S.	0	0	5	9 Tage später leichtes Erythem.
1 Tag später		P.S.	0	10	0	
8	„	P.S.	0	5	5	Ohne Wirkung.
1 Tag später		P.S.	0	10	0	
9	„	P.S.	3	0	7	„ „
10	„	P.S.	0	0	8	Ohne Wirkung.
1 Tag später		P.S.	0	10	0	

M.B. = Masernblut. N.S. = menschliches Normalserum. P.S. = Pferdeserum.

Wie allen Forschungen mit einem „filtrierbaren Virus", einem letzten Endes großen „X", das man nicht als Reinkultur, sondern mit seinem Medium oder Nährboden — Blut, Sekrete usw. — übertragen muß, gelingt es nicht durchgehend, bei jedem Versuchstiere die ursprüngliche Krankheit zu erzeugen. Sei es, daß die Haut nicht reagiert (Ausbleiben des Exanthems) oder nur Reizung der Schleimhäute eintritt, sei es, daß nur Temperaturen mehr oder weniger bestimmten Verlaufs sich zeigen, die nach der Impfung auftreten und denen bei masernkranken Menschen ähneln oder gar gleichen. Dasselbe ist vom Fleck-

fieber und anderen ansteckenden, mit Ausschlag einhergehenden Krankheiten bekannt. Über das Virulenzproblem in der Biologie, einerlei, ob es sich um Bakterien oder Protozoen handelt, befindet sich die Wissenschaft noch völlig im unklaren. Welch größeres Dunkel umgibt das Rätsel des Virulenzproblems der bisher nicht züchtbaren Krankheitserreger! Die bisher unternommenen Deutungsversuche im Laboratorium lassen vorläufig alle im Stich. Das eindeutige Experiment der Natur erleben wir mehr oder minder schmerzlich bei jeder ansteckenden Erkrankung. vor allem bei jeder Pandemie oder Epidemie (Grippepandemie 1918, Fleckfieberpandemie im Osten Europas seit dem Balkankriege).

Diese vielen unbekannten Faktoren, welche die Virulenz ausmachen, üben selbstredend einen besonderen Einfluß auf das Zustandekommen bei der versuchsweisen Übertragung aus. Ob es nötig ist, zur Erklärung aller rätselhaften Erscheinungen bei den Übertragungen menschlicher Krankheiten — nicht bakterieller und protozoischer Natur — auf Tiere den von Ehrlich[47]) eingeführten Begriff der „Athrepsie" heranzuziehen, ist immerhin fraglich. Viel gewonnen haben wir damit nicht, das Problem selbst ist nur mit einem neuen Namen und einer anderen Deutung belegt worden, ohne damit der Lösung um einen Schritt näher gekommen zu sein.

c) Auf den Menschen.

Der leitende Gedanke, der den Masernübertragungen zugrunde gelegen hatte, war von rein praktischen Erwägungen ausgegangen. Keinem der Inokulatoren war es in den Sinn gekommen, zu prüfen, welche biologischen Eigenschaften das Masernvirus besitzen müsse, um ständig und stets bei der Impfung zu haften und zu immunisieren. Deshalb die sich gegenüberstehenden Urteile und Angaben; während einer unbedingt von Erfolg glaubte sprechen zu müssen, stand der andere seinen eigenen völlig ergebnislos verlaufenden Experimenten zweifelnd und ablehnend gegenüber. Welche Widersprüche allein die Ansichten in den verschiedenen Zeitläuften über die Ansteckungsfähigkeit der einzelnen Absonderungen eines Masernkranken hervorriefen, ist genügsam bekannt und gerade den Lesern dieser Blätter gegenüber braucht es nicht hervorgehoben zu werden. Wie die Jagd nach dem Erreger die bakteriologischen und protozoologischen Ergebnisse nicht im geringsten vorwärts, sondern sich nur im Kreise oder Zickzack bewegen ließ, werden wir noch zu berichten haben. Der Fehlschlag dieser Forschungsrichtungen, vereint mit den unbefriedigenden Resultaten der Masernimpfung, die Fülle von Fragen und Zweifeln. welche die bisher ungeklärten Verhältnisse bei dieser so alltäglichen Krankheit unbeantwortet ließen, drängte die Notwendigkeit eindeutiger Versuche in den Vordergrund. Erleichtert wurden diese durch die bei anderen Infektionskrankheiten gewonnene Erkenntnis; das Blut ist bei den exanthematischen Krankheiten der Träger des Ansteckungsstoffes. Bei Fleckfieber, Blattern. Scharlach, auch das Gelbfieber nicht zu ver-

gessen, hatte man gleiche biologische Erfahrung gesammelt. Die Versuche am Affen waren aber nicht eindeutig; von einem regelmäßigen Angehen der Infektion konnte nicht die Rede sein, auch waren, wie wir aus den Tabellen gelesen haben, vollständig negative Impfungen mit Blut aus dem Blütestadium ausgefallen.

An den Menschen als Versuchstier hatte bisher niemand gedacht. Daher nahm Hectoen die ersten wissenschaftlichen einwandfreien Übertragungen von Masernblut auf den Menschen vor. Ehe ich jedoch zur Besprechung übergehe, habe ich einen recht interessanten Fall anzuführen, der in seinem Verlauf und seiner unfreiwilligen Anordnung in der Mitte steht zwischen den Immunisierungsversuchen am Menschen und den Übertragungen zu wissenschaftlicher Forschung. Es ist dies der von Michael[1]) durch „zufällige Inokulation entstandene Masernfall". Im Auszug sei der ausführliche Bericht von Michael hier wiedergegeben:

Neben einem bisher stets gesund gewesenen Kinde saß in der Schule seine kleine Nachbarin, die am selben Tage des folgenden Zwischenfalls zum letzten Male die Klasse besuchte, weil sie am Tage darauf wegen Masern ihr fernbleiben mußte. Unser Kind nun hatte an der Rückseite der ersten Phalanx des rechten Mittelfingers eine kleine Pustel, die von der Lehrerin mit einer Stecknadel, welche ihr das Nachbarkind gegeben hatte, aufgestochen wurde. In den folgenden 8 Tagen fühlte sich die Kleine wohl, am 9. Tag erkrankte sie mit Husten und Heiserkeit, am 10. Tag traten Halsschmerzen mit Fieber hinzu, gleichzeitig bildete sich eine Rötung der Handrückenfläche aus, die sich am 11. Tag über das Gesicht und den Körper ausbreitete und das Aussehen eines rotfleckigen, leicht papulösen, nicht zusammenfließenden Exanthems annahm. (Flecke 1 bis 5 mm Durchmesser.) Augenbindehautentzündung bestand jedenfalls, die Augen tränten, das Gesicht war gedunsen; auf den Lungen großblasige Rasselgeräusche. „Während der ganze Körper mit blaßrosenroten, fast nicht konfluierenden Flecken ziemlich gleichmäßig bedeckt ist, verhält sich der Befund an der Extensorfläche des rechten Armes wesentlich anders. An der ersten Phalanx des Mittelfingers befindet sich auf der Rückseite eine stecknadelkopfgroße, mit gelblich, serös eitriger Flüssigkeit gefüllte Pustel, in deren Mitte man ein schwarzes Pünktchen sieht. Um die Pustel herum ist die Dorsalfläche des Fingers tief rosenrot gefärbt. Von hier zieht sich über die Extensorfläche der Hand und des Arms bis zur Schulterhöhe ein etwa 2 Finger breiter dunkelroter Streifen, der sich auf der Höhe des Oberarmkopfes allmählich in die umgebende Haut verliert. Bei genauer Besichtigung besteht der Streifen aus einzelnen Flecken, die sich von denen des übrigen Körpers nur dadurch unterscheiden, daß das Rot derselben um eine Nuance tiefer ist mit einem Stich ins Bläuliche, und daß die einzelnen Flecke viel dichter nebeneinander stehen und z. T. konfluieren, ohne deshalb den Charakter einzelner Flecke ganz zu verlieren. Die Röte nahm nach oben zu, an Intensität etwas ab. Für das Gefühl war der Streifen in keiner Weise von der übrigen Haut zu unterscheiden, speziell war nichts Strangartiges durchzufühlen. Auf Druck war der Streifen nicht schmerzhaft, ebensowenig waren die Cubital- und die Axillardrüsen der betreffenden Seite geschwollen."

Der Fall verlief leicht und durch die Ansteckung der jüngeren Schwester der Patientin in der der Genesung folgenden Woche mit Masern war die der aufgepfropften Krankheit als echte Masern bewiesen. Der Verfasser, welcher das Kind von anderen erfahrenen Hautärzten mehrere Tage lang mitbeobachten ließ, kam mit diesen zur gleichen Ansicht, daß hier tatsächlich ein durch Inokulation entstandener Masernfall vorliege.

„Wohl aber bedarf die Frage einer Erörterung, ob die vom übrigen Körper

verschiedene Hautaffektion eine Lymphangitis infolge der kleinen Pustel sei. oder ob man es hier mit einem durch direkte Maserninjektion lokal verstärkten Ausbruch des Exanthems zu tun habe. Ich entschied mich für die letztere Anschauung und zwar aus folgenden Gründen: 1. weil die Affektion einen breiten Streifen und nicht einen Strang (oder mehrere) darstellte; 2. weil die Röte erstens mit dem Farbenton der übrigen Haut durchaus übereinstimmte, nur in der Intensität verschieden war, weil sie nicht als streifenartige Röte, sondern als ein Konglomerat konfluierender deutlicher Flecke auftrat; 3. weil im Bereich des roten Streifens weder eine Härte objektiv nachweisbar, noch vermehrte Schmerzhaftigkeit subjektiv vorhanden war; 4. weil jede Anschwellung der benachbarten Drüsen fehlte; 5. weil das Exanthem am 10. Tage, also genau nach der allgemein beobachteten Inkubationszeit der Masern auftrat." —

Nun könnte allerdings mit Recht der Einwand erhoben werden, daß eine Ansteckung bereits vor dem Nadelstich auf ganz natürlichem Wege vor sich gegangen sei. Dieser Grund ist auch stichhaltig, denn daß das Masernvirus bereits vor Exanthemausbruch (also im Enanthemstadium) im Körper vorhanden ist, lehren die epidemiologischen Erfahrungen und die Versuche am Affen von Anderson und Goldberger, Lucas und Prizer, Nicolle und Conseil. Ich halte es daher für nicht ausgeschlossen, daß wir sowohl künstliche als auch natürliche Ansteckung annehmen müssen. Für letzteres fehlt allerdings der Beweis des Versuchs, ob das Kind auch ohne den Nadelstich die Masern durch seine Banknachbarin sich zugezogen hätte. Wir können da wohl mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit die Vermutung aussprechen, daß dem so gewesen wäre.

Die von Michael angeführten Überlegungen als Beweis für die Stichinfektion sind für den von ihm eingenommenen Standpunkt verständlich und einleuchtend. Und wir werden am Ende dieses Abschnittes sehen, daß Sellards in seinen neusten Übertragungsversuchen auf den Menschen zu Schlüssen über passive Immunisierungen gelangt, die bei der Varicellenimpfung bereits verwirklicht sind und allerdings nichts vollständig Neues darstellen (Neuburger l. c), aber doch zum Ausbau neuer Methoden, welche die ausgefahrenen Gleise verlassen müssen, Veranlassung geben werden.

Nun zu Hectoen. Die Tabelle Nr. 2 gibt die Hauptdaten des Impfverlaufs wieder. Die Impfungen geschahen beidemal in einem masernfreien Krankenhause, das zur Übertragung bestimmte Blut wurde von auswärts gebracht, die Blutspender selbst befanden sich in masernfreien Häusern. Die Blutproben waren bakteriologisch völlig keimfrei. Die Erhebungen über die Vorgeschichte der Spender wurden ganz besonders sorgfältig vorgenommen*). Sowohl beim ersten wie beim zweiten Fall hatte Hectoen die Impfmengen, 4 bzw. 5 ccm einer Mischung von 3 ccm Blut + 50 ccm Ascitesbouillon — 24 Stunden bei 37° im Brutofen gelassen.

Sehen wir uns die erste Übertragung genauer an, so könnte man wohl mit Pirquet (in Jürgensen-Pirquet S. 27) einer Meinung sein, daß an

*) Beide befanden sich in Genesung eines eben überstandenen unkomplizierten Scharlachs.

der Diagnose „Masern" vielleicht zu zweifeln sei, weil echte katarrhalische Erscheinungen im Stadium vor Exanthemausbruch fehlten, auch der Ausschlag bereits am 1. Fiebertag sich bemerkbar machte. Ob er „masernartig" war, wie Pirquet schreibt, glaube ich doch aus Hectoens Bericht nicht entnehmen zu müssen, vielmehr wird gerade dort Wert darauf gelegt, daß es ein echtes Exanthem war. („— an unmistakably typical full-blown rubeolous rash was present over the greater part of the body —").

Jeglichen Zweifel dagegen müßten wir beim zweiten Versuch fallen lassen, hier handelt es sich unbedingt um eine einwandfreie Übertragung durch Blut auf ein gesundes und vorher nie maserrnkrankes Individuum. Eine lokale Reaktion an der Impfstelle war bei den Impflingen nie aufgetreten. Aus diesen Versuchen schloß Hectoen, daß das Masernvirus im Blut von Masernkranken mindestens während der ersten 30 Stunden des Ausschlags vorhanden ist und ferner, daß der Erreger für mindestens 24 Stunden seine Virulenz behält, wenn man ihn in Ascitesbouillon bringt und bei 37° aufbewahrt. Diese wichtigen Tatsachen schienen hiermit einwandfrei, wenn auch nur in 2 Fällen, dafür aber um so sorgfältiger festgelegt. Zugleich waren sie eine Stütze für das positive Experiment am Affen, das Josias gebracht hatte.

Erst der Weltkrieg hat von neuem das Problem ans Tageslicht gezogen. Rein praktische Gesichtspunkte waren es, die amerikanische Militärärzte veranlaßten, sich dem Studium des Maserngiftes zu widmen, in erster Linie, um eine geeignete Methode der Immunisierung ausfindig zu machen. Denn wie ehemals während des Krieges der Nordstaaten gegen die Südstaaten hatten die amerikanischen Rekrutendepots stark unter Masern zu leiden, so daß der Krankenbestand beträchtlich war. („In the mobilization of recruits even the uncomplicated cases of measles may produce a high non-effective rate; in addition to this disadvantage the serious pulmonary complications of the disease render desirable the development of the protective immunization against the primary infection"). Wie Sellards und Wentworth aber nicht nur das für die Morbillen empfindlichste Versuchstier „Homo sapiens" herangezogen, in ganz systematischer und gründlicher Weise alle bereits früher am Affen angestellten Übertragungen von neuem eingehender Prüfung unterzogen haben, ist vorhin erläutert worden. Die Affenserie sollte die Menschenserie ergänzen und umgekehrt. Es sei gleich vorausgeschickt, daß den Versuchen von Sellards[2]) am Menschen ebensowenig ein Erfolg beschieden war, wie denjenigen am Affen. Sie fielen samt und sonders verneinend aus.

Die Anlage der Versuche war großzügig und sorgfältig. Die Leitung des amerikanischen Heeressanitätswesens gab ihre Unterstützung und gestattete bei den sich zur Übertragung freiwillig Meldenden die Inokulation. Dem Forscher kam es in seinen Vorversuchen darauf an, festzustellen (S. 260):

1. Ob Blutserum allein, ohne rote Blutkörperchen, das Masernvirus enthalte.

2. Ob das Virus Berkefeld-Filter passiere.

3. Ob eine Reihe von Serumeinspritzungen, die von Kranken und Genesenden stammen, einen Menschen immunisieren können, ohne daß Masern bei ihm ausgelöst werden.

4. Ob das Überstehen von Masern vollständige Immunität nach sich ziehe oder ob eine milde Infektion mit möglichster Abschwächung des Virus einen teilweise immunen Menschen schaffe.

Zur Beantwortung dieser Fragen bediente sich Sellards der für Masern empfänglichen Menschen, Susc. I, II, III und des Immunen A. Wie wir sehen, ohne irgendeinen Erfolg. Er vergleicht die von Anderson und Goldberger (l. c. S. 971) bei Affen mit filtriertem Serum positiv ausgefallenen Versuche. (S. Tab. Nr. 3, Vers. 3 und 4.) Doch hat er die mangelnden Angaben von A. u. G. zu beanstanden, die keine Mitteilung über die Art des Filters, des Versuches selbst und der Kontrollen machen. Sellards bediente sich eines alten, oft gebrauchten Berkefeld-Filters (N.). Bei einem Hg-Druck von 40 bis 50 mm, einer Zimmertemperatur von 22° C waren 30 Minuten nötig, um 25 ccm gelösten Serums passieren zu lassen. Für den Mischungsversuch von Kranken-Genesenden-Serum war ursprünglich vorgesehen, eine größere Reihe von Einspritzungen vorzunehmen, bei denen stufenweise das Genesenden-Serum ausgeschaltet werden sollte. Auch war beabsichtigt, durch verschiedene intravenöse Gaben den Immunen A zu „überimmunisieren", weil er subcutan nach einer großen Menge von Blut gar keine Erscheinungen geboten hatte. Man gab A dann nach einem Monat 1 ccm Serum intravenös (Tab. Nr. 6), das von einem Fall, 15 Stunden nach Exanthemausbruch, herrührte. Auch diesmal negativ. Von einer weiteren Ausführung nahm man jedoch Abstand, weil das Vorkommen des Virus im strömenden Blute schwankte.

Bei der Verfolgung der Frage hielt sich nun Sellards hauptsächlich an seine Vorgänger, Anderson, Goldberger und Hectoen. Mit defibriniertem Blut (IV u. V), das in Ascitesbouillon bei 37° 24 Stunden lang bebrütet wordeu war (VI u. VII), hatte er genau so wenig einen positiven Erfolg zu verzeichnen als mit der Verimpfung von „freshly excised skin lesions", die er 2 Leuten in die Schleimhäute der Augen, Nase und Kehle strich (IV u. VII). Mit einer gelungenen Übertragung glaubte er den Nachweis zu erbringen, daß trotz Fehlens einer Infektion nach Blutimpfung erstere doch durch „skin lesions" haften bliebe. — Ferner erwies sich Blut aus dem Stadium vor Exanthemausbruch und während des Ausschlags als nicht infektionsfähig. (VIII u. IX, A u. B.) Die beiden Immunen erhielten die Infektion zur Stütze des Beweises, daß überstandene Masern gegen neuerliche Injektion schützen, aber auch zur Kontrolle irgendwelcher zu erwartenden Symptome bei VIII und IX, als da wären leichte Temperaturschwankungen und Veränderungen des Blutbildes. A war bereits im Laufe der vorliegenden Arbeiten mehrmals künstlich infiziert worden, B hatte vor mehr als 30 Jahren Masern auf natürliche Weise durchgemacht.

Zu Blutspendern wählte Sellards Fälle, deren klinisches Bild, nach den früheren Vorgängen bei Affen zu schließen, unbedingt eine positive Übertragung zeitigen mußte. Der erste Spender wies zahlreiche Kopliksche Flecken zur Zeit der Blutentnahme auf, 6 Stunden später erschien der „rash", Temperatur 39,3°, beim zweiten hingegen war nur wenig von Koplik zu bemerken, der Ausschlag trat 30 Stunden später auf, Temp. 37,2°. Die von beiden entnommenen Blutproben, die in einer 2 proz. Citrat-Kochsalzlösung aufgefangen worden waren, wurden gemischt und hiervon den 4 Personen VIII, IX, A und B je 6 ccm zur Hälfte subcutan und intramuskulär in die Glutealgegend injiziert. Die längste Zeit, die zwischen der Entnahme und der Übertragung lag, betrug beim ersten Patienten 45 Minuten, beim zweiten 15 Minuten. 24 Stunden darauf wiederholte man die

Tabelle Nr. 6.
(Nach Sellards, S. 263.)

Versuchsperson	Art des Materials	Menge	Anwendungsweise
Masernempfänglich Nr. I	Blutserum, Exanth. stad.	0,5 ccm	subcut.
Masernempfänglich Nr. II	dasselbe, filtriert	0.5 ccm	„
Masernempfänglich Nr. III	dasselbe, nicht filtriert mit Rekonvaleszenten-serum bebrütet	0,25 ccm	„
Immuner Nr. A	defibr. Blut, Ex. +	7 ccm	„
1 Monat später	Blutserum, Ex. +	1 ccm	intrav.
$2^1/_2$ Monate nach der zweiten Injektion	schleimige Sekretions-massen, Ex. +	. .	auf die Schleimhäute gebracht
2 Monate nach der dritten Injektion	Citratblut, Stadium vor Exanthemausbruch	3 ccm*)	subcut. u. intramusk.
1 Tag nach der vierten Injektion	Citratblut aus Stadium vor Exanthemausbruch und Exanthemstadium selbst	3 ccm*)	„ „ „
3 Wochen nach der vierten Injektion	schleimige Sekrete aus dem Stadium vor Ex.	. .	auf Schleimhäute gebracht
$3^1/_2$ Wochen nach der vierten Injektion	dasselbe	. .	auf Schleimhäute gebracht
Masernempfänglich Nr. IV	defibr. Blut, Ex. +	2 ccm	subcut.
Derselbe 5 Wochen später	„Rubeolous skin eruption"	. .	auf Schleimhäute gebracht
Masernempfänglich Nr. V.	defibr. Blut, Ex. +	2 ccm	subcut.
Masernempfänglich Nr. VI	Blut, Ex. +; in Bouillon eingesetzt	0,4 ccm*)	„
Masernempfänglich Nr. VII	dasselbe	0,4 ccm*)	„
5 Wochen später	„Rubeolous skin lesion"	. .	auf Schleimhäute gebracht
Masernempfänglich Nr. VIII	Citratblut von 2 Patienten, vor Exanth. stad.	3 ccm*)	subcut. u. intramusk.
1 Tag später	Citratblut von 2 Patienten vor Exanth. stad. und Exanth. stad.	3 ccm*)	„ „ „
3 Wochen später	Schleimige Sekretionsmassen, vor Exanth. stad.	. .	auf Schleimhäute gebracht
$3^1/_2$ Wochen später	dasselbe	. .	auf Schleimhäute gebracht
Masernempfänglich Nr. IX	Die doppelte Injektionsmenge, die Nr. VIII erhalten hat	. .	. .
Masernempfänglich Nr. X	Exanth +	2 ccm	intrav. u. subcut.
Immuner Nr. B	Die doppelte Menge der 1. und 2. Injektion von VIII und IX		
Immuner Nr. C	Die doppelte Menge der 3. und 4. Injektion von VIII und IX		

*) Durchschnittlich berechnet.

Einspritzung, indem man von jedem Masernfall je 10 ccm nahm und mit 7 ccm der 2proz. Citratlösung mischte. Beim ersten vorgeschrittenen Fall war Koplik bereits verschwunden, das Exanthem auf der Brust gut entwickelt; beim zweiten Fall war nur Koplik reichlich, das Exanthem erschien 6 Stunden später, Temp. 39°. Die gleichen Dosen in derselben Anwendungsweise wurden gegeben, nur daß die am vorhergehenden Tage benutzte Injektionsstelle nicht geimpft wurde. Der Abstand zwischen Entnahme und Verwendung war diesmal 40 bzw. 10 Minuten.

Ausgehend von der Annahme, daß ein Virus im subcutanen und intramuskulären Gewebe besser gegen schädliche Einflüsse als im strömenden Blute selbst geschützt sei, wählte Sellards den ersteren Weg der Infektion. Um fernerhin festzustellen, ob ein Exanthem, wenn solches überhaupt aufträte, zuerst an der Injektionsstelle sich zeige, oder im Gesicht wie bei dem natürlichen Verlaufe der Erkrankung, unterließ Sellards eine gleichzeitige intravenöse Impfung. Um ganz sicher hierin zu gehen, verlegte er die Impfstelle von der interscapularen in die glutäale Gegend.

Ganz im Gegensatz zu Hectoen hat Sellards von lokalen Reaktionen zu berichten: so zeigte sich bei VIII eine wohl umschriebene sich abhebende Verhärtung, die 8 Tage nach der ersten Einspritzung sich entwickelte, 4 Tage lang bestehen blieb und langsam in den folgenden 48 Stunden verschwand; diese Erscheinung trat bei VIII an beiden Stellen auf. Dieser Mann bot aber auch am 10. Tag ein rasch vorübergehendes Erythem („very transient erythema"), das nur für einige Stunden über der verhärteten Stelle und auch nur auf einer Seite sich bemerkbar machte und am 11. Tage nochmals in Erscheinung trat. Von den beiden Immunen wies keiner irgendeine örtliche Reaktion auf. Nur A hatte $5^1/_2$ Monate vorher bei der gleichen Gelegenheit eine solche gehabt, die der oben erwähnten völlig ähnlich gewesen sein soll. Die örtliche Reaktion nach der ersten Einspritzung des Masernblutes bei den empfänglichen Personen unterschied sich also nur geringgradig von denjenigen der beiden Immunen.

Als nun all dieses nichts fruchtete, griff Sellards zu einer Anordnung, die sich seinen Vorgängern bereits in einzelnen Fällen bewährt hatte, der Übertragung von Schleimhautabsonderungen eines Kranken auf die gesunden Schleimhäute von Auge, Nase und Kehle der bisher erfolglos mit Blut Behandelten. Er berichtet hierzu folgendes:

Als Spender diente wieder ein günstiger Fall mit ausgesprochenen katarrhalischen Erscheinungen und starkem Ausschlag. VIII und IX, A und der bisher nicht vorbehandelte Immune C wurden herangezogen. Letzterer hatte 9 Jahre vorher Masern überstanden. 20 Tage nach der letzten Impfung inokulierte Sellards diesen 4 Personen die Nasen- und Augenschleimhaut mit Tränenfeuchtigkeit, und außerdem nochmals Nase und Hals mit Nasenflüssigkeit. Der Ansteckungsstoff war dem Spender, einem Kinde, 4 Tage vor dem Auftreten des Ausschlags, d. h. 12 Tage nachdem es mit einem andern Masernkranken, um infiziert zu werden, zusammengehalten wurde, entnommen. Das gleiche geschah am 15. Tag, also 1 Tag vor dem Exanthem, das am 16. Tag sich zeigte. Die Einreibungen nahm er mit sterilem, in physiologischer Kochsalzlösung befeuchtetem Tupfer vor. Um die Ansteckungsmöglichkeit noch zu erhöhen, waren diese 4 Mann mit dem Kinde bei der Überimpfung in demselben Zimmer, auch spielten sie täglich $^3/_4$ Stunde mit ihm. Sellards nahm demselben Kind 6 bis 10 Stunden nach Exanthemausbruch Blut und gab einer anderen Person (Nr. X) 0,5 ccm subcutan und 1,5 ccm intravenös unmittelbar nach der Blutentnahme: ohne Erfolg. Außer einigen unbedeutenden Schwankungen in der Temperatur und der Leukocytenzahl boten die Versuchspersonen nicht die geringsten Krankheitssymptome. Sie blieben völlig gesund.

Diese bei empfänglichen Menschen überraschenden, von allen früheren Ergebnissen abweichenden Beobachtungen legten Sellards einige Fragen nahe, die er sich folgendermaßen bildete:

1. ob die beiden Empfänglichen VIII und IX nach Abschluß der Impfungen immun seien, und bejahendenfalles

2. ob diese Immunität durch die Blutinjektionen oder wahrscheinlich durch eine früher durchgemachte Masernerkrankung bedingt sei.

Er kommt zum Schluß, daß die Möglichkeit durchaus gegeben sei („it would seem distinctly possible"), daß die Bluteinimpfung eine aktive Immunität hervorgerufen habe. Diese Überlegung, die der Forscher so gerne als feste Tatsache anzunehmen geneigt wäre, wie eine vorsichtige Ausdrucksweise ahnen läßt, die er aber doch trotz seiner Versuche nicht völlig beweisen kann, sucht er durch Analoga bei der Varicellenimpfung zu stützen. Auch hier soll aktive Immunisierung gelungen sein, ohne subjektive Symptome zu zeitigen.

Zur Kontrolle, wie Ascitesbouillon und normales Blut auf den Menschen wirke, impfte Sellards eine Reihe von Personen mit normalem Blut, das in Ascitesbouillon bebrütet worden war (wie Masernblut + Ascitesbouillon). Diese Kontrollen sind immerhin von beachtenswertem Interesse, denn sie zeigen, wie außerordentlich vorsichtig man in der Beurteilung von Symptomen sein muß, um sie als Folge und Wirkung eines injizierten Virus anzusehen.

In einer ersten Reihe gab Sellards 5 bis 7 ccm subcutan bei 10 Menschen (aus einer Mischung von 4 ccm Normalblut + 50 ccm Ascitesbouillon, 24 Stunden bei 37° gehalten). 6 blieben ohne irgendwelche Erscheinungen. Von den übrigen 4 wies gleich nach der Einspritzung einer eine Temperatur von 37,2 bis 37,5° auf, die sich 9 Tage hielt; ein anderer hatte 6 post injectionem Temperatursteigerung auf 37,8°, zugleich schossen einzelne große Papeln auf der Stirne auf und eine mäßige Entzündung des Nasenrachenraums machte sich bemerkbar. Die beiden übrigen hatten 9 Tage nach dem Eingriff Temperaturen von 37,7 bis 38,3° mit Pharingitis, jedoch ohne Ausschlag.

Eine zweite Kontrollreihe von 10 Fällen, die mit gleicher Technik, jedoch mit anderer Zusammensetzung von Blut und Ascitesbouillon gespritzt wurden, zeigt den früheren ähnliche, jedoch weniger ausgesprochene Erscheinungen. 3 blieben symptomlos, 7 hatten Temperaturschwankungen, die im Hinblick auf die Versuche am Affen erhöhte Aufmerksamkeit fordern. Bei 2 betrug nach 10 Tagen die höchste Temperatur 37,6 bzw. 37,8°; von 3 andern hatte einer am 5. Tage 37,7 und die 2 übrigen am 6. Tage 37,4°. — Wieder 1 hatte am 4. und 5. Tage 37,3, am 6. Tage 37,4°. Während dieser Zeit kam bei dem Betreffenden ein makulopapulöses Exanthem von mäßiger Ausdehnung, beginnend an der Brust und sich dann über die Arme verbreitend, zum Vorschein. Bei der Rückkehr der Temperatur zur Norm blasste es ab, hinterließ pigmentierte Stellen, die nach und nach abschilferten. — Schließlich wies eine Person am 3., 4. und 5. Tag nach der Einspritzung ein gut ausgeprägtes Erythem auf, das sich über den Stamm und die Gliedmaßen ausdehnte. Die Temperatur blieb mit Ausnahme des 13. Tages, wo sie auf 37,4° stieg, normal. Die Leukocytenzählung, die bei jeder Temperaturerhöhung vorgenommen wurde, lieferte keinen Anhaltspunkt für eine Leukopenie.

In der diesen Kontrollen folgenden Kritik gibt Sellards zu, daß immerhin die richtige Deutung der atypischen Temperaturen oder „Rashes" zu Schwierigkeiten Anlaß geben kann, wenn auch die eben geschilderten Symptome nicht im geringsten die Diagnose „Masern" aufkommen ließen. Er weist auch besonders darauf hin, wie außerordentlich schwierig das Beurteilen der Temperatursteigerungen im vorexanthema-

tischen Stadium werden kann, wenn eine Impfung mit Virus + Ascitesbouillon vorliegt.

Am Ende der Arbeit bespricht der Forscher in außerordentlich klaren und kritisch sich wohltuend zurückhaltenden Worten die Schlüsse. die seine Experimente für die Übertragung der Masern und dann im weiteren Sinne für die der ansteckenden Krankheiten überhaupt zu ziehen berechtigt wären. Es ist nicht möglich, alle Einzelheiten aufzuführen, ich kann es mir aber nicht versagen, einzelne Sätze und Überlegungen, die Sellards geformt hat, wiederzugeben.

1. „Bei Infektionskrankheiten, bei denen die Schleimhäute die Eintrittspforte bilden, wo auch die betreffende Krankheit sich in ihren klassischen Läsionen im allgemeinen auf die Gewebe beschränkt, die durch ihren lückenlosen Zusammenhang der Ansteckung zugänglich sind, kann der Krankheitserreger in manchen Fällen subcutan als lebensfähiger Organismus, ohne Schaden zu verursachen, in mäßiger Dosis injiziert werden. (Beispiel: Die Erreger der bakteriellen Ruhr, der Cholera und Diphtherie, die Pneumokokken.)

2. Wenn die natürliche Eintrittspforte der pathogenen Mikroorganismen die Haut ist, so geht folgerichtig aus der ersten Feststellung hervor, daß eine künstliche Injektion in die Körpergewebe und in den Blutstrom eine Infektion verursacht, die die typische Manifestation der spontan entstehenden Krankheit aufweist. (Beispiel: Beulenpest, Tetanus, Rotz, Milzbrand, Malaria, Trypanosomiasis. Tollwut, Kala-azar, Rückfallfieber, Fleckfieber, Gelbfieber, Dengue, Trenchfever, Spotted Fever.)

3. Für diejenigen Infektionen, bei denen das Virus durch die Schleimhaut seinen Weg findet, und metastatische Veränderungen in anderen Körpergeweben hervorruft, verursacht gewöhnlich die Injektion in die Gewebe ein Haften des Krankheitstoffes. Manchmal sind die charakteristischen Merkmale doppelt vorhanden, aber bei anderer Gelegenheit entsteht ein vom ursprünglichen Typus abweichendes, der spontan entstehenden Krankheit vollständig unähnliches Bild. (Beispiel: Typhus abdominalis, epidemische Genickstarre, Maltafieber, Syphilis, Poliomyelitis, Blattern, Windpocken.)"

Mit diesen vollständig fehlgeschlagenen Versuchen ist die Frage der Masernübertragung nun von neuem aufgerollt. Es ist daher nicht möglich, zu prüfen, ob tatsächlich, wie Sellards annehmen zu müssen glaubt, seine mit Blut behandelten Versuchspersonen, die bei einer wiederholten Injektion mit Virus aus dem günstigsten Stadium nicht krank wurden, eine aktive Immunität erworben hätten.

D. Übersicht über die bisher gefundenen als Masernerreger erklärten Mikroorganismen.

a) Pflanzlich-bakterieller Natur.

Die Erforschung der Masernätiologie gibt uns ein getreues Spiegelbild von der fortschreitenden Erkenntnis „wes Name, Art und Herkommen" der krankheitserregenden Mikroorganismen. Wohl bei keiner der bisher untersuchten exanthematischen Formen, vielleicht mit Ausnahme der Blattern und des Fleckfiebers, ist dies auch nur annähernd so deutlich der Fall. Wenn man sich in die Meinungen und Ansichten der Forscher des 19. Jahrhunderts hineinzuversetzen sucht, kann man nachfühlend begreifen, welches Aufatmen durch ihre Reihe ging, als

Pasteur und später Koch endlich die so lang vermuteten Miasmen und Kontagien in Händen hielten, sie sichtbar machen, ja züchten konnten. Wie sehr die Pionierarbeiten der Botaniker dazu beitrugen, der medizinischen Mykologie die Wege zu ebnen, das undurchdringlich gewordene Unterholz des ewig jungen Hochwaldes medizinisch-ätiologischer Forschung auszuroden, wird leider immer noch zu wenig gewürdigt oder gänzlich vergessen. Beglückt und befreit trat man aus dem Dunkel in die Helligkeit. Das Licht der Erkenntnis schien allen zu leuchten. Eine Unmenge der neuen kleinsten Pflänzchen wurden gefunden, beschrieben, abgebildet, eingeordnet. Durchblättern wir die alten Jahrgänge der medizinischen Literatur dieser Zeiten, so beleben sich deren Blätter mit einer Entdeckerfreude, einer Regsamkeit und Betriebsamkeit, und dem liebevollen Eingehen auf die geringste Lebensäußerung der Bacillacaeen. Heute ist es einem, als wandle man in einem prächtigen Herbarium, von dessen Inhalt das meiste aber nicht mehr bestimmbar ist. Die leuchtenden Farben jedoch blieben erhalten.

Die Entdeckerfreude hatte aber bald große Nachteile im Gefolge. Sie verlockte zu weiterem Suchen, man zerstreute sich immer weiter, man entfernte sich — um im Bilde zu bleiben — ständig mehr und mehr aus der schützenden Bannmeile des Hochwaldes. Das Vorgehen war nicht zu tadeln, jedoch für die Mehrzahl der, des wissenschaftlichen Botanisierens nicht mehr gewohnten Mediziner lag eine große Gefahr verborgen: Die Versuchung, einen nur einmal oder ganz wenige Male erhobenen Befund als den typischen unverrückbar sicheren im besonderen Fall hinzustellen. Für die ätiologische Erforschung der ansteckenden Krankheiten bedeutet dieses Vorgehen eine neue Klippe. Die Beobachtung eines pflanzlichen Mikroorganismus im Blute, in den Exkreten, Sekreten oder den Organen des kranken Organismus, — war erstere nun wissenschaftlicher Methode oder spielerischem Arbeiten zuzuschreiben — stempelte ihn zum Erreger. Mit diesem Kainszeichen finden wir aus den früheren Zeiten bakteriologischen Suchens oft die unschuldigsten Pilze behaftet. Zum Glück für die Menschheit und ihre sanitätspolizeilichen Gesetze behielten sie das Mal nicht lange oder verloren es bald an einen anderen „Parasiten“. Die Geschichte der Erforschung menschlicher Seuchen ist daher reich an verwandten und ähnlichen Zügen. Erkenntnis und Irrtum! Ernst Mach[24]) hat auf die Grenzen hingewiesen, in denen naturwissenschaftliches Denken sich zwischen diesen beiden Polen bewegen soll. Wie oft nutzlos, für die Erreichung des Endzieles erschwerend, diese Grenzen überschritten wurden, dafür liefert unsere Untersuchung auch vom forschungspsychologischen Standpunkt aus manch lehrreichen Aufschluß.

In seiner Bearbeitung der Masern gibt Thomas (l. c. S. 35) an, Salisbury[30]) schreibe die Masern einer Pilzspore auf faulendem Stroh zu, auch erzeugten Impfungen mit diesem Pilz ein in hohem Grade masernähnliches Exanthem. Verfolgt man die Stelle, von der das Orginal mir leider nicht vorlag, dagegen eine sehr ausführliche Be-

sprechung in Schmidts Jahrbüchern, so finden wir folgende Schilderung:

„Im Dezember 1861 wurde Salisbury wegen eines masernähnlichen Hautausschlags zu einem Manne gerufen, der 4 Tage vorher vermoderndes Stroh abgeladen hatte und daher sehr lange dem feinen Staub ausgesetzt gewesen war. Innerhalb zweier Tage entwickelten sich Symptome, die aus starkem Frösteln, starken Kopfschmerzen, katarrhalischen Entzündungen, Lichtscheu usw. bestanden. An Gesicht und Hals trat ein masernähnlicher Hautausschlag auf, der sich, abblassend im Gesichte auf den gesamten Körper ausbreitete. Nach 5 Tagen konnte der Patient wieder ausgehen, Lichtscheu, rauhe Stimme, Schmerzen im Halse usw. bestanden jedoch fort. Im Gesicht blieb der Ausschlag sichtbar.

Zu gleicher Zeit wurde ein lagernder Truppenteil von den Masern ergriffen. Die Mannschaft hatte zum größten Teil auf Strohsäcken geschlafen. Binnen wenigen Tagen lagen 50 bis 60 Mann krank.“

Salisbury zog nun weitere Erkundigungen ein. Sie ergaben, daß im Lager der nordstaatlichen Truppen die Feldmasern, „camp measles“, die meisten Rekruten ergriff, ohne später Rezidive hervorzurufen. Auch hier waren die Leute gezwungen, auf mehr oder weniger verdorbenem Stroh zu schlafen.

Der Ätiologie suchte nun Salisbury nachzugehen. Die neuesten Ergebnisse der mikrobiologischen Pilzforschung bewegten damals alle Gemüter. Das Mikroskop mußte Aufschluß geben. Nichts leichter als das: Man mikroskopierte und fand im verdorbenem Stroh kleine Pilze, die aus Zellen, Sporangien usw. bestanden. Ergebnis: Dieselben Pilze treten fast stets in frischem Stroh auf, wenn man es in feuchter Wärme aufbewahrt. Es fehlte also zum Schlußstein des Beweises, dieser gefundene Pilz, und kein anderer sei der Erreger des masernartigen Ausschlags, nur der Versuch. Auch diesen Beweis trat Salisbury an:

„Anfangs 1862 impfte er sich selbst am Arm mit den Pilzzellen und Sporen von verdorbenem Stroh, ebenso beschaffen wie das Lagerstroh. Am 3. Tage war die Impfstelle gerötet, am 4. Tage traten Übelkeit, Frösteln und allgemeine Mattigkeit auf, ferner ausgebreitete Röte und heftiges Jucken am Impfstich, sowie Lichtscheu und Niesen. Am 5 Tag Zunahme aller Erscheinungen, Auftreten eines sparsamen masernähnlichen Ausschlages im Gesicht und am Hals, Rötung der hinteren Rachenwandung des Schlundes. — Am 6. Tag Mattigkeit und Schlafsucht, dauernde Fieberbewegungen, Kopfweh, Rachenschleimhaut geschwollen. — Am 7. Tag unveränderter Zustand, am 8. geringe Besserung, am 9. Nachlassen der Erscheinungen. Eine jetzt vorgenommene Impfung blieb ohne Erfolg.

Darauf nahm Salisbury bei mehreren Personen Impfungen vor. Einmal eine Frau und einen Knaben, von denen erstere wie er selbst erkrankte, das Kind aber nur allgemeine Erscheinungen ohne Exanthem zeigte; später kam dieser Knabe mit anderen ebenso erkrankten Personen zusammen, ohne von diesen angesteckt zu werden. — In einer Familie von 7 Kindern erkrankte ein Kind; sofort impfte Salisbury die Mutter und 4 andere Kinder, die die oben beschriebenen Erscheinungen zeigten, aber der Ansteckung entgingen. 2 nichtgeimpfte Kinder, sowie die übrigen Personen im Hause wurden dagegen krank. — Dasselbe Resultat erzielte er in einer anderen Familie bei einer Mutter und 2 Kindern.

Ende Mai 1862 traten nun die „Masern“ in einem Pensionat von 175 Zöglingen auf. 6 Tage darauf waren 6 Knaben krank und 12 in der Genesung. Von den übrigen wurden 27 geimpft, von diesen erkrankten nur 4 sehr gelinde mit geringem Fieber, Husten, Schnupfen, aber ohne Exanthem. Von den übrigen nichtgeimpften Zöglingen erkrankten 50 in höherem Grade.“

Ich habe absichtlich diesen Bericht etwas ausführlicher wiedergegeben. Lassen wir ihn so ganz sine ira et studio auf uns ein-

wirken! Schalten wir nochmals das Unterbewußtsein aus, belastet mit den „neuesten Forschungsergebnissen!" Stellen wir uns auf den Wissensstandpunkt der 60er Jahre! Würden wir heute in einem unserer wissenschaftlichen Blätter diese oder eine ähnliche Schilderung lesen — und wie viele dieser Art passierten in den letzten Jahren eifrigster Forschung auf mikrobiologischem und ätiologischem Gebiet —, so würden wir mit gewisser Zurückhaltung wohl urteilen, daß doch etwas „daran sein müsse", es aber noch der Bestätigung und Wiederholung von verschiedenen Seiten bedürfe.

Rückblickend können wir heute dreierlei sagen: 1. Der Mann war tatsächlich an einer starken Reizung seiner Atmungsorgane durch pilzhaltigen Staub erkrankt. Der Ausschlag war wahrscheinlich äußerlich durch Reizung der Haut entstanden. 2. Die „Camp measles" waren echte Masern. Bekanntlich hatten im Bürgerkrieg Nordamerikas unter den Truppen der Kriegführenden die Masern stark Fuß gefaßt[35]). 3. Oder es war ein Fleckfieber. Dieses war allerdings nach dem amerikanischen Kriegssanitätsbericht nur in Gefangenenlagern aufgetreten. Wie schwer durch beide Krankheiten nichtimmune Erwachsene erfaßt werden können, hatten in Kleinasien die deutschen Ärzte Gelegenheit zu beobachten. Auf die Stelle eingangs unserer Betrachtung sei verwiesen. Auf Fleckfieber könnte auch der Umstand des „verdorbenen" Lagerstrohs hindeuten, „verdorben", d. h. „verbraucht und nicht oft gewechselt", was im Felde soviel besagt wie: voller Läuse. Die alten Vorstellungen des Miasmas mögen mit den neuen mikroskopisch feststellbaren Tatsachen und Funden verquickt worden sein: Einatmung der Luft des schlechten Lagerstrohs, die das Miasma enthält. Folge: Erkrankung der Soldaten. Ursache des Geruchs: Pilz im Lagerstroh. Also: dieser der Erreger! Weiter: Impfung mit dem spezifischen Virus gegen die Krankheit, ganz in Anlehnung an Pocken- und Masernimpfung. Nichtgeimpfte erkranken schlimmer als Geimpfte, die nur gelinde Durchmaserung erleiden, oder gänzlich verschont bleiben. Folglich neues Glied in der Beweiskette, die eng und enger sich um den Erreger legt. Parallelen aus unseren Tagen zu ziehen, ist nicht nötig. Jeder kennt solche oder wird sie leicht finden.

Den ersten Nachprüfungen hielten die Versuche Salisburys nicht stand. Wenigstens konnte Pepper (nach Thomas, l. c. S. 35), ein angesehener angelsächsischer Kliniker und Pathologe, bei zwei Personen, die nie Masern durchgemacht hatten, das Exanthem oder irgendwelche masernähnliche Erscheinung mit dem Pilz nicht hervorrufen.

Inzwischen hatten die neuen Methoden Pasteurs und der ihm folgenden Untersucher weiter Eingang in die Forscherwelt und ihren Gedankenkreis gefunden. Überall suchte und fand man auch Pilze. Der Botaniker Hallier[19]) wirkte in Deutschland als Bahnbrecher. Wir wollen an dieser Stelle nur seiner Züchtungen der Erreger verschiedenster Krankheiten Erwähnung tun. Die gefährlichsten Feinde der Menschheit waren auf einmal Pilze: Aus den Exkreten und Sekreten entwickelten sich Pilze, ein Mucor oder ein Penicillium sind die Ursachen der krank-

machenden Materia. Die Vorstufe ist ein Mikrokokkus. Er findet sich im Blut und im Auswurf der Masernkranken. Hallier konnte ihn züchten[15, 16]). Besondere Kammern mit Nährböden hatte er konstruiert. Es ging alles bestens von statten. Die Miasmen und Kontagien von Hunger- und Darmtyphus, Blattern und Cholera, Schaf- und Kuhpocken waren „eingefangen". Das Masernvirus mit dem Zettel „Mucor mucedo Fres" war, in die Sammlung der Erkenntnis eingereiht, durch sein massenhaftes Vorkommen auf den Aborten aufgefallen, zumal in einer Vorstufe des Mikrokokkus. Durch Einatmung der Ausdünstungen geht die Ansteckung vor sich. Logischer Schluß! — Und für die Bekämpfungsmethode war gleichfalls gesorgt: Man brauchte nur mit einer Desinfektionsflüssigkeit, erfunden vom hallischen Architekten Süvern die Fäces mehrere Zoll hoch zu bedecken und die Masern waren unschädlich gemacht!

Jahrelang hatte Hallier an seinen Beobachtungen gesessen. Ein Kreis von Schülern sammelte sich um ihn. Deren einer, Klotzsch[21]), bestätigte des Meisters Befunde bei Masern. Eine eigene „Zeitschrift für Parasitenkunde", ein Institut für Phytophysiologie gründete der Gelehrte mit gleichgerichteten Forschern*). Es folgten aber dann Polemiken, die, je länger sie dauerten, an wissenschaftlicher und persönlicher Schärfe zunahmen, den Angriffen, welche Mediziner wie Virchow, Botaniker wie de Bary gegen Halliers Lehre im allgemeinen — die Bakterien als Abkömmlinge von Pilzsporen — erhoben.

Bei unserem besonderen Fall, den Masern, erstand Hallier in Vogl[35]) ein Kritiker, dessen Ausführungen heute noch Beachtung verdienen. In klaren und nüchternen Worten setzte er sich mit der „neuen Auflage der Parasitentheorie" auseinander. Er beleuchtete die Forschungsergebnisse der Franzosen, um dann auf Hallier zu sprechen zu kommen. Gerade des letzteren Masernuntersuchung und die daraus gezogenen Schlußfolgerungen wies er mit einem „mehr als bedenklich" zurück. Er berichtet über eigene Versuche und diejenigen Anderer, welche die Hallierschen Angaben über Vaccinelymphe einer Nachprüfung unterzogen hatten. Zu wiederholten Malen angestellt, konnten sie Hallier nicht bestätigen. Aber weiter: Der vorhin mit solch unfehlbarer Sicherheit auftretende Salisbury wird arg zerzaust und ihm ein amerikanischer Botaniker Wood entgegengestellt, der ihm die größte Unvollkommenheit der mikroskopischen Kenntnisse und der Untersuchungsmethoden nachwies. Nicht genug damit, griff ihn der bekannte Hautarzt Auspitz**) an und warf ihm nicht nur „ungenaue Beobachtung", sondern auch ausschweifende Phantasie vor, die in der Wissenschaft nichts als Dilettantismus förderten.

---

*) Präparate zu Demonstrationen und Belehrungen für wissenschaftliche Vereine und einzelne Gelehrte gingen nach dem Inland und Ausland.

**) Neben Pick der erste Mitherausgeber des gerade gegründeten Archivs für Dermatologie und Syphilis.

So waren die Pilze abgesetzt. Doch andere Organismen traten bald an ihre Stelle. Diesmal waren es Bakterien von großer Beweglichkeit und ungemeiner Feinheit, die Coze und Feltz[10]) 1872 im Masernblut und Nasenschleim fanden, am zahlreichsten in den Fällen mit stärkstem Exanthem. Die Übertragung von Masernblut auf Kaninchen rief 2 bis 3 tägige Krankheit mit Temperatursteigerungen hervor, von dem sich die Tiere jedoch rasch erholten. Irgendwelche nähere Angaben finden sich jedoch nicht.

E. Klebs[20]) hat dann ein Jahr später Kokken aus der Trachea und dem Herzblut von Masernleichen gezüchtet und sie als „den spezifischen Mikrokokkus der Masern" hingestellt. Auch Kennedy soll nach Pirquets Angaben (l. c. S. 20) ebenfalls Masernerreger gefunden und beschrieben haben, es ist mir aber nicht möglich gewesen, diesbezügliche Stellen aufzutreiben.

Wie wenig die Spuren schreckten, zeigt die Mitteilung von Le Bel[2]), der zur Zeit der sich häufenden Entdeckungen von sporenbildenden Bakterien forschte. Und siehe da, er fand auch das Gesuchte: Einen sporenbildenden Vibrio, der im Urin von Masernkranken nur für einige Tage sich aufhält, zu gleicher Zeit mit dem Fieber und den katarrhalischen Schwellungen verschwindend. Im Beginn der kleiigen Abschuppung erscheint er wieder, auch in den Hautschuppen treibt er sein Unwesen und im sterilen Harn läßt er sich züchten. Er ist tierpathogen.

Diese in der Pariser Akademie der Wissenschaften vorgetragene Entdeckung ist bis heute einzig geblieben; nur in Deutschland trat eine analoge zur Seite. Davon später.

Der Streptokokkus war der nächste in der Reihe, welcher der Tat dringend verdächtig schien. Ihn, den Cornil und Babes[9]) aus dem Blut von Masernflecken gezüchtet hatten, fand letzterer beim Tier als den Erreger einer ganz den Masern ähnelnden Krankheitsform. Denn übertrug Babes die Keime auf die Nasenschleimhaut von Meerschweinchen, so entstanden Fieber, Rötung der Haut und seropurulente Conjunctivitis, Erscheinungen, die in gleicher Weise bei direkter Überimpfung von Masernblut hervorzurufen waren.

Als die große Influenzapandemie am Ende der 80er Jahre die Welt überzogen hatte — Ausläufer blieben bis weit in die 90er Jahre bestehen —, war als positives Ergebnis die Entdeckung des Pfeifferschen Bacterium influenzae zu buchen. Es mag dahingestellt bleiben, ob man es nicht vorher bereits im Auswurf oder in anderen Exkreten bei Grippekranken übersehen hatte. Wie dem auch sei, Pfeiffer war der erste, der es sah, beschrieb und züchtete. Seine Rolle hat es bis zur zweiten pandemischen Influenzawelle von 1918, recht gut und sicher, verhältnismäßig wenig in seinem Ansehen erschüttert, spielen können. Wie sehr jedoch an diesem Ansehen der letzte Seuchengang hat zweifeln lassen, wissen wir aus dem Widerstreit der Meinungen der jüngsten Zeit zur Genüge. Denn seit einigen Jahren haben sich die Lehre von den Chlamydozoen, bzw. in der weiteren Fassung der Strongyloplasmen, die Forschungen über filtrierbare und nicht filtrier-

bare Virusarten in den Vordergrund gestellt. Was man jetzt nicht mehr bakteriologisch oder protozoologisch „deklinieren" kann, das sieht man als zu irgendeiner dieser Gruppen gehörend an. Welche Einschränkung bereits die neue Forschungsrichtung durch das Zurückführen der Weil'schen Krankheit und des Gelbfiebers auf Spirochäteninfektionen erfahren, sei hier nur angedeutet. Wie viele ausgezeichnete Mikroskopiker und Forscher haben die Gehirne von Paralytikern, die Lebern und Milzen, das Blut von Gelbfieberkranken und an der Weilschen Krankheit Leidenden durchsucht. Aber erst Noguchi sah die Spirochäten. Und nun sehen sie auch alle anderen. Schaudinn sah die Pallida und stempelte sie in genialer Erkenntnis zum Syphiliserreger. Seitdem übt dieses Sehen in Einfalt jed' kindlich Gemüt. So heute bei dem Weilschen Ikterus, so damals bei den Masern der Influenzabacillus.

Canon und Pielicke[4]) fanden in 14 Fällen in gefärbten Präparaten ein und denselben Bacillus. Und zwar während des ganzen Verlaufs der Masern, einmal sogar 3 Tage nach der Entfieberung. Sie gaben ihn als Erreger aus. Bei eben in die Genesung eintretenden Patienten und bei einer Sektion war er nicht mehr zu beobachten. Es gelang auch die Züchtung, schwierig, da die Bakterien sehr empfindlich und für Blutnährböden besonders empfänglich waren, insgesamt in 3 Fällen. In Nasen- und Bindehautschleim und im Auswurf von Masernkranken fanden sich der Form nach die gleichen Bacillen. Später allerdings hat Canon[5,6]) die Behauptung über die Erregernatur nicht mehr aufrecht erhalten können.

In den folgenden Jahrzehnten haben sich in erster Linie Russen und Italiener an die Masernbakteriologie herangewagt. Den Reigen eröffnet Czaikowski[11]), der 1892/95 im Masernblut feinste gramnegative Stäbchen, wie Canon und Pielicke, beobachtet. Innerhalb eines roten Blutkörperchens trifft er sie ebenfalls nicht an. Züchtbar sind sie wieder besonders auf bluthaltigen Nährböden. Im Tierversuch verursachen sie nur Septicämie. Er hält sie mit den von den deutschen Ärzten gefundenen gleich und sieht sie für die Ursache der Masern an. Ihm folgten Warschawsky[18]) und Arsamaskoff[1]). Jener soll Stäbchen isoliert haben; Einzelheiten fehlen. Dieser konnte in 6 Fällen feinste und zarte Stäbchen aus Blut, Rachen und Conjunctivalsekret aus pneumonischen Herden und bei Masernotitis züchten. Über ähnliche Befunde berichtete Lesage[22]), der nicht streng hämoglobinophile Bakterien vom Typus Pfeiffer und doch wieder mikrokokkenartige während des Eruptionsstadiums aus Nase- und Rachenschleim sowie dem Blut isolierte. Für das Kaninchen waren sie pathogen: auf dessen Nasenschleimhaut gebrachter Schleim vom Masernkranken überwucherte die dort ansässigen Bakterien und rief Septicämie hervor. Das gleiche war mit der Reinkultur der Fall. Doch warnt Lesage seinen gramnegativen Kokkus mit Influenzabakterium oder Wilksschen Bazillus*) zu verwechseln. Einen nicht-

*) Um welchen Organismus es sich handelt, konnte ich nicht feststellen.

pathogenen, dafür aber den Blutfarbstoff bevorzugenden Bruder erhielt das Bakterium von Lesage in dem von Giarrè und Piechi[13]) sowie von diesen mit Comba[8]) erhaltenen Bakterien. Die Beschreibungen, nur im Referat zugänglich, lassen erkennen, daß die dem Bindehautsekret von Morbillösen entstammenden Stäbchen nur irgendwelche dem Sputum angehörende sind, die nicht pathogen oder gar als Erreger zu beschuldigende Parasiten sind. In diese Kategorie sind auch die von Fenoglio[12]), Pina und Mariani[28]) beschriebenen, aus Masernschuppen gezüchteten staphylokokkenähnlichen Bakterien zu zählen.

Auf einmal unterbricht das immerhin eintönige Bild der sich wenig voneinander unterscheidenden Schilderungen ein bunter Fleck. Der Humor soll auch in der Forschung zu seinem Rechte kommen. Nach Untersuchung einer Serie von einem Fall verkündet van Niessen[27]), daß ihm in Gestalt eines aus dem strömenden Blute vom masernkranken Kinde der isolierte „Mikrococcus roseus“ („der Masernbacillus“) zu finden geglückt sei. Die ungeteilte Freude über dieses Ereignis hält wohl für uns, jedoch für den Entdecker nicht lange an, denn Zlatogoroff[36]) und Menschikow[26]) bringen neues Material hervor. Zlatogoroff nimmt sich der Blutbakteriologie bei Masern an, die ihm diesmal ein grampositives Stäbchen liefert, das bei 24 Fällen 17 mal notiert wurde, wie bei den früheren Untersuchern am sichersten im Stadium floritionis bei hoher Temperatur und scharf ausgeprägten katarrhalischen Erscheinungen. Die Tierversuche gaben kein eindeutiges Bild. Dem von Canon und Pielicke sowie Czaikowsky beschriebenen Stäbchen stand es am nächsten. Und sehr mit ihm verwandt wird der neben einer Reihe verschiedenartigster Kokken bei Masern aus Masernsekret züchtbare Erreger sein, dem Menschikow seine Betrachtungen widmet.

Das nun einmal heraufbeschworene Gespenst des „feinen dünnen Stäbchens“ war nicht mehr zu bannen. Hlava[17]) fand es 1904 und auch in späteren Epidemien. Borini[3]) begegnete ihm im Blute, in den Ausscheidungen der Bindehaut und im Bronchialschleim der blutpositiven Fälle. Die Kultur gelang, wenn auch schwierig, eine gewisse Pathogenität für Tiere war deutlich vorhanden. Ja er konnte sogar beim Hunde, einmal nach 13 tägiger Inkubation eine katarrhalische Entzündung der Augenbindehaut und der Nasenschleimhaut hervorrufen. Also immerhin masernähnliche Symptome. Ähnliches berichtete Gundobini[14]), der zugleich ein Immunserum mit seinem Bacillus herstellte, das deutlich das Exanthem, die entzündlichen Erscheinungen und das Allgemeinbefinden therapeutisch günstig beeinflußte. Ob das von Pomjalowsky[29]) (1906) angegebene Verfahren mit dem erwähnten identisch ist, wage ich mangels von Belegen nicht zu entscheiden, ebensowenig welche Bewandnis es mit der Arbeit Iwanows[18]) hat.

Wenig befriedigende Aufschlüsse brachten ebenso die Untersuchungen von Ciaccio[7]) zutage, der wohl eine Menge der verschiedensten Mikroorganismen in der Conjunctiva, Nasen- und Kehlkopfschleimhaut, sowie den Mandeln fand, daß er von der Möglichkeit, sich

irgendwie bestimmt über ihre Spezifität auszusprechen, überzeugt ist. Allerdings lenkt er die Aufmerksamkeit auf einen besonderen Bacillus — grampositives Stäbchen —, den er konstant bei 8 Fällen in den inneren Organen antraf, die er sonst frei von Bakterien fand. Es lag regelmäßig in den mediastinalen, bronchialen, mesenterialen, retroperitonealen und laterocervicalen Lymphdrüsen, ferner in der Milz, Leber, Nebenniere, Thymus, Lunge und Tonsille. Die Haut war frei.

Aufatmend begrüßt man das Ende der langen Masernbacillenschau, um so mehr als die positiven Blutübertragungsversuche von Hectoen, Anderson und Goldberger, Hectoen und Eggers, Lucas und Prizer auf den Menschen und Affen des Rätsels Lösung über die Natur des Virus zu einem gewissen Abschluß gebracht zu haben schienen. Da überrascht uns die Nachricht, daß Tunicliff und Brown[32]) 1918 bei Masern und Röteln grampositive streng anaerobe Diplokokken aus dem Blute isoliert haben, die nebenbei im Auswurf, Nasopharynx und Conjunctiven zu finden seien. Man ist allerdings den streng anaeroben Erregern gegenüber bei exanthematischen Krankheiten — ich habe hier besonders das von Plotz und seinen Mitarbeitern beschriebene Fleckfieberbakterium im Auge — doch etwas skeptisch geworden. Selbst dieser ob seiner Sauerstoffenthaltsamkeit so gepriesene Bacillus ist seiner Gewohnheit nicht treu geblieben und wächst anspruchslos auch auf einfachen Nährmedien (Löwy)[23*]). Und siehe da, in der Zeit zwischen zwei Veröffentlichungen war es dem Tunicliffschen Bakterium geglückt, sich aeroben Verhältnissen anzupassen, damit seine bevorzugte Stellung aufgebend. Die mit ihm angestellten Immunreaktionen sind nach Tunicliffs[33,34]) Angaben folgende:

1. „Die Agglutination mit Masernserum steigert sich vom 3. bis 8. Tage, gezählt vom Ausbruch des Exanthems. Die spezifischen Agglutinine, die weder auf Streptokokken noch auf Pneumokokken wirken, sind im Blut in dem Augenblick, in welchem der opsonische Index und die fixatorischen Eigenschaften des Komplements im Maximum nachweisbar sind, vorhanden.

2. Krankenserum gibt mit dem Diplokokkus Komplementablenkung.

3. Immunserum von Kaninchen agglutiniert verschiedene Varietäten des Kokkus und zeigt außerdem einen starken opsonischen Index.

4. Der Organismus ist tierpathogen, jedoch nur vom Bauchfell aus.“

Es bleibt übrig, auf die allerletzten Mitteilungen von amerikanischer Seite hinzuweisen, welche es sich zur Aufgabe machte, nach irgendwelchen Unterschieden zwischen Stämmen des Pfeifferschen Bacillus zu suchen, die bei Masern und bei echter Grippe isoliert worden waren. Diese eingehenden und umfangreichen, auch mit Impfversuchen am Affen und Menschen arbeitenden Versuche von Sellards und Sturm[31]) zeigten die völlige Identität sowohl der „Maserninfluenzabakterien“ als auch der „Grippeinfluenzabakterien“. Das Bild echter Masern oder irgendwelcher dafür sprechender Erscheinungen vermochte bei den geimpften Tieren und Menschen keine der beiden Gruppen

*) „Zum Unterschied von den amerikanischen Autoren ist es uns gelungen, einen dieser Stämme nach oftmaligen Übertragungen auch aerob zum Wachstum zu bringen“ (S. 479).

hervorzurufen. Endgültige Aufklärungen hat die Arbeit von Sellards und Sturm hierin auch nicht gebracht. Wie denn überhaupt das Doppelspiel der auf und im Menschen lebenden avirulenten Bakterien bei Krankheitsprozessen trotz zahlloser Untersuchungen restlos noch nicht aufgedeckt ist.

b) Protozoischer Natur.

Die Erkenntnis von der Wichtigkeit der Protozoen als spezifische Krankheitserreger hatte sich zu Beginn der 90er Jahre Bahn gebrochen. So lag es damals nahe und war es verständlich, wenn sich die Meinung Bahn brach, daß die Bakteriologie allein befriedigende Auskunft allen ätiologischen Fragen auf die Dauer nicht zu geben vermochte. In erster Linie waren es die akuten Exantheme bei Mensch und Tier, welche neue Probleme aus früheren Zweifeln herausgebaren.

Denn seit der Entdeckung des Malariaparasiten begann die Untersuchungstechnik frischen und gefärbten Blutes sich immer mehr Eingang in die Diagnostik der Infektionskrankheiten zu verschaffen. Die Deutung der einzelnen Befunde, ob diese den Protozoen oder ihnen verwandten Schmarotzern zuzuzählen seien, verursachte, ehe größere Erfahrungen Blick und Urteil geschärft hatten, mannigfache Schwierigkeiten und Fehlschlüsse. Die tausendfach bestätigte Tatsache und Beobachtung bei Malaria — Parasit innerhalb des Erythrocyten — ließ die Augen der Forscher sich vor allen anderen Dingen im Blut auf das rote Blutkörperchen einstellen. Und wie es so vielfach ging, sah man und fand man auch in den Erythrocyten Parasiten bei Erkrankungen, die keine Verwandtschaft mit dem Wechselfieber aufwiesen. Es war daher klar, daß die Befunde, welche Döhle[1-3]) bei Masern im Blute und bald darauf auch bei Scharlach, Variola, Syphilis beschrieb, berechtigtes Aufsehen erregten. Denn hier schien ein Analogon bei einer Krankheit vorzuliegen, die in gleicher Weise wie die Malaria einem rätselhaften Miasma oder Contagium ihren Ursprung verdankt. Diese Körperchen, welche Döhle „mit größter Wahrscheinlichkeit“ als die Erreger der Masern ansah, wies er auch in den Erythrocyten und in der Blutflüssigkeit nach. Sie konnten nach Exanthemausbruch fast ausschließlich innerhalb der roten Blutkörperchen festgestellt werden. Diese corpusculären Elemente, die nichts mit den Döhleschen Leukocyteneinschlüssen bei Scharlach gemeinsam haben, bewegten sich selbständig, wie mit Geißeln versehen, die auch färberisch darstellbar waren, in der Blutflüssigkeit. Ihrer angenommenen protozoischen Natur entsprechend, konnte Döhle ebenfalls Entwicklungsstufen beobachten, so wie wir es heutzutage von vielen protozoischen Parasiten kennen.

Ähnlichen geißelführenden Organismen scheint Behla (l. c. Bd. 13, S. 57 und Bd. 20, S. 565) bei Masern begegnet zu sein, im Blut als auch im Nasenschleim, zumal während des beginnenden Ausschlags. Er rechnete sie ebenfalls zu den protozoischen Gebilden und glaubte sie bei den Sporozoen einreihen zu müssen. In den nachfolgenden Jahren

blieb es über Protozoenbefunde bei Masern vollständig still. Der Scharlach stand mehr im Vordergrunde des Interesses. Hier war es, daß Mallory[7–9]) sein „Cylasterion scalatinae" entdeckte, ein protozoenhaltiges Gebilde in der Haut Scharlachkranker, das einen Entwicklungszyklus ganz ähnlich demjenigen des Malariaplasmodiums aufwies. Die Spezifität blieb jedoch auf Scharlach allein nicht beschränkt, denn bereits nach kurzer Zeit konnte Field[4, 5]) nicht nur bei Scharlach, sondern bei Morbillen unter 13 Fällen 8mal in den 6 ersten Tagen des „Rash" sie nachweisen (l. c.[7]). Bei Verfolg seiner Studien war das Ergebnis: Bei 14 Masernfällen fanden sich die Malloryschen Körperchen beim Lebenden, ebenso bei 3 Masernleichen. Bei keinem der Kontrollfälle war irgendetwas, Mallorys Körperchen Ähnliches, zu sehen, mit Ausnahme bei 4 scarlatiniformen Serumexanthemen. Über die Natur der Gebilde läßt sich Field etwas anders aus als deren Entdecker. Er glaubte Zerfallsprodukte, verursacht durch zellauflösende Stoffe, vor sich zu haben, abstammend aus Teilen des epithelialen Protoplasmas, das sich durch irgendwelche Veränderungen chemischer Art so gewandelt, daß es andere Farben als das umgebende Protoplasma angenommen habe. Wie die Befunde von Hlava[6]) zu deuten sind, der im Blute vom 3. bis 5. Tage des Exanthems leishmaniaartige Gebilde fand, die wieder beim Versuchstier zum Vorschein kamen, wenn das sie enthaltende Blut auf Ratten geimpft worden war, bleibt dahingestellt. Das gleiche gilt für die Angaben von Roß[12]) über die Einschlüsse in großen Monocyten, die er als Erreger von Scharlach und Masern betrachtet.

Welche Ansichten nun die richtigen sind, läßt sich vorerst nicht entscheiden. Betrachten wir unbefangen die von Mallory abgebildeten Körperchen, so drängt sich einem unwillkürlich der Vergleich mit Malariaplasmodien, kurz mit echten Protozoen, auf. Jene Organismen sind viel „protozoischer" als die Döhleschen Erythrocyteneinschlüsse. Der Entwicklungszyklus ist besonders auffallend. Wir haben jedoch gesehen, wie leicht der Befund von Erregern und darauf mit diesen vorgenommene Impfungen mit scheinbar positivem Erfolg als Beweis für die Echtheit des Gesehenen in Anspruch genommen wurden. Die Gefahr, einen Zyklus zu sehen, da wo man ihn sich wünscht, liegt besonders nahe. Mannigfache Beispiele sind ja bekannt. Eines ist befremdend: Nicht eine Bestätigung der Malloryschen Körperchen für Masern ist in dem letzten langen Zeitraum seit der Fieldschen Veröffentlichung erschienen. Und auch ein solch gewissenhafter und peinlich genau arbeitender Erforscher der Exantheme wie Paschen[10]) sah bei Masern keine Anhaltspunkte für die Richtigkeit von Mallorys Behauptungen.

Als nun die Siegelschen Mitteilungen über den „Cytorrhyctes luis" die medizinische Welt bewegten, stellte sich prompt auch bei Masern ein Cytorrhyctes ein[11]). Er fiel schneller der Vergessenheit anheim als sein „luischer" Namensgenosse, und ich erwähne die Tatsache seines Auftauchens nur wieder als Beispiel für die krausen Pfade, welche in der Forschung so oft eingeschlagen werden.

Es bleibt zu suchen übrig, ob das Masernvirus den Chlamydozoen im Sinne Prowazeks zuzurechnen sei. Die Antwort fällt bis jetzt ohne weiteres verneinend aus; denn die Grundbedingungen der Zugehörigkeit — Zellparasitismus, Lokalisation in einer Wirtszelle, Erzeugen der spezifischen Reaktionsprodukte — sind nicht vorhanden. Der Mangel all dieser Eigenschaften räumt damit dem Virus eine gesonderte Stellung innerhalb der Gruppe unbekannter Krankheitserreger ein, die höchstwahrscheinlich die Strongyloplasmen nach der Auffassung von Lipschütz umfassen.

E. Zusammenfassung *).

A. Die im 18., 19. und 20. Jahrhundert vorgenommenen Masernimpfungen sind einer allgemeinen und sorgfältigen Nachprüfung am Menschen zu unterziehen, denn es ist jedes Mittel zu prüfen, das einer Krankheit Abbruch tun kann, welche für den deutschen, durch die Hungerblockade geschädigten Nachwuchs so außerordentlich gefahrbringend ist wie die Masern. Das planmäßige Studium der masernähnlichen Exantheme ist unbedingt notwendig.

B. Im 18. Jahrhundert hat sich im Anschluß an die Pockenimpfung die Übertragung der Masern als vorbeugender Maßregel entwickelt. Der Gedanke ist zuerst von Brown und nicht, wie bisher geglaubt wurde, von dem jüngeren Monro ausgegangen. Die ersten Übertragungen hat der schottische Arzt Home vorgenommen. Die Versuche des letzteren und die seiner Nachfolger in dieser Frage während des 18. und 19. Jahrhunderts werden an Hand der Protokolle. zeitgenössischen Aussagen und Urteile erläutert. Die praktische Anwendung hat keine irgendwie nennenswerte Ausdehnung erlangt.

C. Die Übertragung der Masern auf kleine Säugetiere, wie Ratte, Maus, Hund, Katze, Meerschweinchen, Ziege, Kaninchen, Schaf und Schwein ist nicht gelungen.

An Affen sind größere Versuche angestellt worden. Während ein Teil der Forscher die nach der Impfung auftretenden Erscheinungen Temperatur, Husten, Schnupfen, Ausschlag oder ausschlagähnliche Hauterkrankungen) als gelungene, für Masern sprechende Impfungen ansehen wollten, ist es neuerdings amerikanischen Ärzten nicht geglückt, bei gleicher Anwendungsweise des Impfstoffs die von ihren Vorgängern erhobenen positiven Befunde zu bestätigen. Ob „Affenmasern" den „Menschenmasern" gleichzusetzen sind, bedarf daher von neuem eingehender Prüfung. Das gleiche gilt von der Einimpfung auf den Menschen selbst. Die vorbeugende Impfung mit Genesendenserum ist weiterhin anszubauen.

D. Die bakteriologischen und protozoologischen Forschungen nach dem Masernerreger sind bisher völlig ergebnislos verlaufen. Es konnte

*) Nach Beendigung dieser Arbeit erschien eine Zusammenstellung über den gleichen Stoff von Hans Schmidt (Hamburg) in der Med. Klin. 1920. Nr. 36. S. 391 u. Nr. 37. S. 960: „Die Bakteriologie und die experimentelle Übertragbarkeit der Masern."

an Hand des gesamten bis jetzt vorliegenden Stoffes gezeigt werden, in welcher Weise oft eine, die jeweilige Forschungsrichtung gerade beherrschenden Tatsachen und Gedanken das Ergebnis einer ätiologischen Untersuchung im Sinne jener beeinflußte, und zwar meist derart, daß man in Versuchung geriet, dem Befund eine Rolle als Erreger zuzuschreiben.

Abgeschlossen am 1. Juli 1920.

F. Zeitliche Übersicht der bis 1918 vorgenommenen und bekannten Masernübertragungen und -impfungen.

Jahr	Land	Name	Versuchstier
1757	Schottland	Home	Mensch
1799	England	Green	"
1800?	"	Willan	"
1800	"	Wachsel	"
1801	Nordamerika	Chapman	"
1806	Italien	Rasori	"
1816	Holland	Themmen	"
1822	Italien	Speranza	"
	"	Negri, Frigori	"
1830	Deutschland	Albers	"
1841/42	Ungarn	Katona	"
1848	Österreich	v. Mayr	"
1850	Nordamerika	Mc Girr	"
1852	Österreich	v. Mayr	"
1854	Italien	Bufalini	"
1890	Schottland	Thompson	"
1892	Deutschland	Behla	Hund, Lamm, Schwein, Kaninchen, Meerschweinchen, Katze, Maus
1895	Rußland	Warschawsky	Schwein, Kaninchen
1897	Frankreich	Josias	Schwein, Affe (Ceb. rob. u. capuc.)
1902	Deutschland	Geißler	Schwein, Schaf, Hund, Ziege, Katze
	England	Gruenbaum	Schimpanse
1905	Nordamerika	Hectoen	Mensch
1906	Rußland	Pomjalowsky	Meerschweinchen, Kaninchen, Ferkel
1910/11	Nordamerika	Anderson und Goldberger	Mac. rhesus u. cynomolgus
1911	"	Hectoen und Eggers	Mac. rhesus
	"	Lucas und Prizer	" "
	Tunis	Nicolle und Conseil	" sinicus
1912	Deutschland	Götze	Schwein
	Rußland	Marzinowsky	Mac. rhesus
	Nordamerika	Tunicliff	" "
1913	Rußland	Jurgelunas	Pavian, Mac. cynomolgus und rhesus
	Tunis	Nicolle und Conseil	Mac. sinicus, Meerschweinchen, Katze, Mensch.
1914	Böhmen	Hlava	Mac. rhesus, Mäuse, Ratten, Kaninchen, Meerschweinchen, Frösche
1918	Nordamerika	Sellards und Wentworth	Mac. rhesus
	"	Sellards	Mensch

IX. Die Pockenepidemie 1918/19 in Dresden.

Von

Th. Arndt-Dresden.

Aus der inneren Abteilung des Stadtkrankenhauses Dresden-Johannstadt.

(Dir. Arzt Ober-Med.-Rat Prof. Dr. Rostoski.)

Mit 3 Abbildungen.

Literatur.

1. Rapaport, Mitteilungen über die Dresdner Pockenepidemie 1918/19. Diss. Leipzig 1920.
2. Plange, Beobachtungen aus der Dresdner Pockenepidemie 1918/19. Zeitschr. f. Medizinalbeamte. 1920.
3. Thresh, Brit. med. Journ. 15. Februar 1902.
4. Jochmann, Pocken- und Vaccinationslehre. Wien und Leipzig 1913 und Med. Klin. 1914. Nr. 51/52.
5. Richardière, Union médicale 1893. Nr. 22/23.
6. Queirel, Annales de gynécologie et d'obstétrique. März 1907.
7. Mairinger, Über Blatternepidemie 1907. Wiener klin. Wochenschr. 1908.
8. Curschmann, Die Pocken. Ziemsens Pathol. u. Therap. 2.
9. Brunner, Die Pocken im Kanton Zürich 1873.
10. Simon, Th., Berliner klin. Wochenschr. 1872. Nr. 11.
11. Lebert, Jahresbericht über die Verwaltung des med. Wesens des Kantons Zürich. 1854.
12. Stadelmann, Deutsche med. Wochenschr. 1896.
13. Eichhorst, Handb. d. spez. Pathol. u. Therap.
14. Hueto, Revista clin. de Madrid. 15. Februar 1912.
15. Wiener, Wiener klin. Wochenschr. 1916. Nr. 44.
16. Jürgens, Berliner klin. Wochenschr. 1917. Nr. 14.
17. Coste, Revue de méd. 1896. Nr. 12.
18. Trousseau, Med. Klin. 2. Aufl. Deutsch v. Culmann. 1. S. 5 u. 6.
19. Mairinger, Variola. Handb. v. Kraus-Brugsch, Urban u. Schwarzenberg.
20. Revilliod, Memoire sur la variole. 1870.
21. Marc d'Espines, Arch. générales. Juni-Juli 1859.
22. Meyer, Beitr. z. Geburtsh. u. Gynäkol. 1872. 2.
23. Pastau, Städt. Bericht über das Allerheiligenhospital Breslau. 1873.
24. Knecht, Arch. f. Derm. u. Syph. 4. Jahrg.
25. Guttstadt, Die Pockenepidemie in Preußen. Zeitschr. d. Kgl. Stat. Büros. Jahrg. 13. 1873.
26. Immermann, Nothnagels Handb. d. spez. Pathol. u. Therap. 4. 1895.
27. Zülzer, Berl. klin. Wochenschr. 1872. Nr. 51.

28. Riedel, Berl. klin. Wochenschr. 1917. Nr. 35.
29. Tièche, Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte. 1913.
30. Pirquet, v., Vakzinale Allergie. Deuticke 1907.
31. Morawitz, Jahresk. f. ärztl. Fortbildung. März 1919.
32. Rumpel, Münchner med. Wochenschr. 1900. Nr. 8, und Ärztl. Ver. Hamburg 27. Februar 1917.
33. Lichtwitz u. Rumpel. Ebenda.
34. Saupe, Über Urobilinogen und sein Vorkommen. Diss. Leipzig 1918.
35. Matthes, Differentialdiagnose innerer Krankheiten. Berlin 1919.
36. Bär, Die Pockenerkrankungen in Straßburg. Münchner med. Wochenschr. 1903. Nr. 42.
37. Merian, Schweiz. Korrespondenzbl. 1919.
38. Friedberg, Menschenblattern und Schutzpockenimpfung. Erlangen 1874.
39. Naunyn, Der Diabetes mellitus. Wien.
40. Liefmann u. Stern, Biochem Zeitschr. 1. 1906. S. 299.
41. Noorden, v, Zuckerkrankheit. Berlin 1917.
42. Freund-Marchand, Arch. f. klin. Med. 110. 1913.
43. Brasch. Ebenda 77. 1909.
44. Campagnolle. Ebenda 60. 1898.
45. Bleiweis, v., Zentralbl. f. klin. Med. 1900. Nr. 2.
46. Weil, Drei Arbeiten über Leukocytose bei Variola. C. r. Soc. biol.
47. Brinkerhoff, Magrath, Bankroft, Journ. of med. research. Boston 1904.
48. Hallenberger, Zeitschr. f. klin. Med. 86. 1918.
49. Kotowtschicoff. Ebenda 38.
50. Amako, Arch. f. Schiffs- und Tropenhygiene. 13. 1909.
51. Ricketts, The Diagnosis of Small-pox. London 1908.
52. Revilliod, Etude sur la variole. Bull. de la soc. med. de la Suisse. 1870. Nr. 10.
53. Eichhorn, zit. v. Naumann. Handb. d. med. Klin. 3. Abt. I. 1831.
54. Rilliet u. Bartherz, Traité des maladies des enfants. 11.
55. Hubert, W. O., Die Landmedizin. 1886. Der Arzt. 1886. Klin. Verlauf d. Vaccinationsprozesses. St. Petersburg. 1898.
56. Engel, Therap. d. Gegenw. 1901. Nr. 3.
57. Coote Hibbert, Lancet. 20. Mai 1905.
58. Rolly, Handb. v. Mohr-Stählin.
59. Hanna, W., Studies in Small-pox and Vaccination. London 1913.
60. Rostoski, Gesellsch. für Natur- u. Heilk. Dresden. 15. Februar 1919.
61. Cossel, Naturhistor. Ver. Heidelberg. 25. März 1919. Münchner med. Wochenschr. 1919.
62. Poljansky, Behandlung der Variola mit Salvarsan. Med. obosrenije. 1911. Nr. 33.
63. Finsen, Über die Bedeutung der chemisch wirksamen Strahlen des Lichts. Leipzig 1899.
64. Würtzen, Die Finsen-Behandlung bei Pocken. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 14.
65. Dreyer, Münchner med. Wochenschr. 1910. Nr. 31.
66. Kulka, Wiener med. Wochenschr. 1917. Nr. 21.
67. Morawetz, ebenda. 1915. Nr. 20. 1917. Nr. 23.
68. Gins, Berliner klin. Wochenschr. 1917. Nr. 19. Berliner med. Ges. März 1917.
69. Becker, Ärztl. Ver. Hamburg. Januar/Februar 1917. Berliner klin. Wochenschr. 1917.
70. Bender, Berliner klin. Wochenschr. 1919. Nr. 49.
71. Justiz, Wiener med. Wochenschr. 1917. Nr. 41.
72. Hoppe-Seyler, Med. Ges. Kiel. Februar 1917.
73. Leschke, Berliner med. Ges. März 1917. Berliner klin. Wochenschr. 1917. Nr. 19.

Die Dresdner Pockenepidemie von 1918/19 war die erste größere, die die Stadt seit den Jahren 1870/72 heimgesucht hat. Damals hatte Dresden eine Einwohnerzahl von 180000, und die Zahl derErkrankten betrug schätzungsweise 8000 (ca. 4,4 Proz.), während die letzte Epidemie bei 575000 Einwohnern nur 865 Pockenfälle (0,15 Proz.) umfaßte. Von diesen wurden im hiesigen Krankenhause 770 behandelt, während die übrigen 95 zu Beginn der Epidemie auch noch in anderen Anstalten untergebracht und daher von uns nicht beobachtet wurden.

Im nachfolgenden soll nun besonders über die klinischen Erfahrungen berichtet werden, die wir an diesem großen Material machen konnten, nachdem Dr. S. Rapaport[1]) vorwiegend das allgemein Statistische, und Stadtarzt Dr. Plange[2]) besonders epidemiologische und impfstatistische Mitteilungen hierüber veröffentlicht haben. Diese Fragen werden wir daher nicht berühren, sondern verweisen auf jene Arbeiten. Um so mehr wollen wir aber versuchen zur Klärung vieler noch strittiger Gebiete beizutragen, indem wir es uns möglichst versagen, Selbstverständliches und Bekanntes zu wiederholen, dagegen die Erfahrungen anderer, besonders aus neuer Zeit, mit den unsrigen zu vergleichen.

I. Verhütungsmaßnahmen.

Die Unterbringung der Kranken fand anfangs in unserem Isolierpavillon statt und später wurden, als der Raum nicht mehr reichte, 2 Häuser nur für Pockenkranke eingerichtet, zeitweise auch Baracken neben diesen aufgestellt. Die Isolierung war die strengste, die sich nur denken läßt. Die Häuser wurden durch einen Zaun abgetrennt, erhielten extra Eingänge, jeglicher Besuch, auch Begrüßung durch die offenen Fenster, für die Insassen verboten, Wäsche, Badewasser, Sekrete und Exkrete, Briefe desinfiziert; das Personal wohnte in den Pockenhäusern, mußte baden und in einem 2. Zimmer, das nicht im Pockenhause lag, sich völlig umziehen, ehe es mit anderen Menschen in Berührung kam. Die Ärzte zogen Überkleider aus Billrothbattist und Gummischuhe an, wenn sie die Station betraten und kamen überhaupt nicht zu anderen Kranken. Das Essen wurde in einem Vorraum in andere Gefäße geschüttet, ebenso die Medikamente. Dienstlich schriftlicher Verkehr fand mit der Außenwelt nicht statt, die Stationen hingen förmlich nur am Haustelephon. Auf diese Weise ist es uns gelungen, jegliche Hausinfektion oder Weiterverbreitung der Seuche sonst zu vermeiden. Daß alles Krankenhauspersonal und sämtliche Kranke der übrigen Stationen geimpft wurden, ist selbstverständlich.

Wir impften sowohl hochfiebernde Kranke jeder Art wie auch schwere Nephritiker, Diabetiker, Herzkranke usw., ohne daß wir einen Schaden hätten wahrnehmen können, und ohne daß der Erfolg der Impfung durch die andere Krankheit beeinflußt worden wäre. Nur bei einem alten Mann mit einer schweren myeloischen Leukämie bildete sich an der Impfstelle ein gut handtellergroßer, tiefer, stark eiternder Defekt, der nach Wochen langsam unter Abstoßung gangränöser Hautfetzen abheilte.

Übertragungen des Erregers nach außen durch die Luft, wie sie von der Londoner Epidemie 1892/95 Thresh[3]) beschrieb, fanden nachweis-

bar nicht statt, obwohl die Entfernung eines Pockenhauses von den nächsten Häusern nur ca. 15 m betrug und Immermann und Mairinger angeben, daß der Erreger bis auf 100 m und mehr durch den Wind verschleppt werden könne, und andere Autoren das sogar bis zu 170 m beobachtet haben. Von der Resistenz des Erregers konnten wir uns mehrfach überzeugen, da uns einige Fälle eingeliefert wurden, in denen Waschfrauen sich offenbar an der Wäsche Pockenkranker infiziert hatten, ohne mit diesen selbst in Berührung zu kommen, wie wir auch sahen, daß eine Leichenfrau an der Leiche eines Pockenkranken und der Direktor der Desinfektionsanstalt nur durch das Betreten des Raumes, in dem die Kleider Pockenkranker lagen, sich ansteckten.

II. Ätiologie und Pathogenese.

Um der Ätiologie des Pockenerregers näher zu kommen, wurden mehrfach Blut und Pustelinhalt untersucht, ohne daß dabei ein wesentliches Ergebnis erzielt wurde. Wir fanden in sehr vielen Fällen die von Paschen beschriebenen Körperchen in dem Pustelinhalt (s. unten Seite 544). Daß der Pockenerreger wahrscheinlich im Initialstadium im Blut kreist, bewies zuerst Zülzer mit Erzeugung von echter Variola durch Inokulation von frischem Variolablut, doch waren alle unsere Versuche vergeblich, mit den sonst üblichen Methoden im Blut schon im Initialstadium Erreger nachzuweisen.

Daß Kinder in den ersten Lebensmonaten dieselbe Disposition für Pocken haben wie Erwachsene, können wir nach unseren Beobachtungen Jochmann[4]) im Gegensatz zu älteren Autoren bestätigen (Rapaport). Hingegen fanden wir keine deutliche Prädisposition und größere Bösartigkeit des Leidens während der Schwangerschaft oder dem Wochenbett. Wir hatten unter unseren Kranken keine frisch Entbundenen und nur fünf Schwangere, von denen 2 im 8. und 6. Gravidiätsmonat an Variola bzw. Variolois erkrankten und komplikationslos heilten, bei einer Variolakranken einige Stunden vor Beginn des Exanthems im 3. Monat eine Fehlgeburt begann und glatt verlief und zwei, die an Variola haemorrhagica litten und starben. Die eine der beiden letzteren war im 7. Monat gravide und abortierte nicht, während bei der anderen, im 5. Monat Schwangeren eine Fehlgeburt mit Ausbruch des Exanthems einsetzte.

Richardière[5]) beobachtete 13 gravide Pockenkranke, von denen 7 ohne Abort heilten, 3 mal begann die Fehlgeburt erst im Eiterstadium. Queirel[6]) berichtet von 19 Fällen, von denen 10 starben, und berechnet die Mortalität der schwangeren Mütter auf 52 Proz., die der Kinder auf 73 Proz. (Aborte) und gibt die Häufigkeit der Fehlgeburten mit 44 Proz. an. Mairinger[7]) hatte unter 87 Frauen 8 gravide, von denen 4 geboren haben.

Einige Autoren glauben auch an eine höhere Disposition zur Zeit der Menses. Daß bei einem sehr großen Prozentsatz von Frauen die Pocken mit den Menses zum Ausbruch kommen, ist bekannt und wurde von uns bestätigt (s. unten Seite 517). Aber wie soll das mit einer Prädisposition zu erklären sein bei einer Inkubation von mindestens 10 Tagen? Uns scheint es natürlicher und wahrscheinlicher, daß plötzlich beginnende Menses

in jedem Fall als eine Begleiterscheinung der Pockeneruption anzusehen sind und nur manchmal diese mit dem Termin der erwarteten Periode zufällig zusammentrifft.

Es ist in der Literatur angegeben, nach eigenen Erfahrungen auch von Curschmann[8]), daß akute Infektionskrankheiten, besonders Masern, Scharlach, Grippe und Typhus die Disposition zu den Pocken sehr vermindern, daß sie dagegen in der Rekonvaleszenz eine um so größere Disposition abgeben sollten. Bei Brunner[9]) wurden 10 Proz. der Typhusrekonvaleszenten mit Pocken infiziert, Th. Simon[10]) hingegen beschrieb schon 1872 einen sicheren Fall von Koinzidenz von Variola und Typhus.

Wir hatten keinen Kranken mit einer solchen Doppelinfektion und stellten auch in der Anamnese nie irgendeine kürzlich abgelaufene Infektionskrankheit fest. Die Pockenimpfung wurde bei 12 Typhuskranken vorgenommen, sie fiel in der Fieberperiode je 3 mal positiv und negativ und in der Rekonvaleszenz auch je 3 mal positiv und negativ aus. Lebert[11]) impfte im Jahre 1854 frisch aufgenommene Typhuskranke ohne Erfolg. Auch eine ganze Reihe von Scharlach- und Grippekranken wurde während des Fiebers von uns mit Erfolg und ohne Schaden geimpft.

Über die Immunitätsverhältnisse können wir sagen, daß einige Kranke angaben, in ihrer Jugend an Pocken schon erkrankt gewesen zu sein, ohne daß das durch Anwesenheit von Narben hätte bewiesen werden können.

Echte Rezidive kurz nach der ersten Erkrankung sind bisher sehr selten zur Beobachtung gekommen.

Stadelmann[12]) beschreibt einen Fall, in dem 8 Tage nach der Abfieberung wieder Fieber mit einem Pockenexanthem auftrat, doch ist es nicht sicher, ob das erste Exanthem Varicellen oder Variolois waren. Michel und Hernik führen zwei Beispiele auf, bei denen zwischen den beiden Eruptionen ein 18 bzw. 22 Tage langes Intervall bestand und Eichhorst[13]) „machte eine ähnliche Erfahrung". Sonst findet sich nur noch in der spanischen Literatur ein von Hueto[14]) erwähnter Fall, wo ein Kranker 7 Tage nach seiner Krankenhausentlassung (25 Tage nach der ersten Einlieferung) mit einem frischen, papulösen Variolaexanthem wiederkam, das stärker war als das erste und mit einer starken Nephritis ausklang. In der neuesten Zeit beschrieb Wiener[15]) ein Rezidiv nach 10 fieberfreien Tagen, das ohne erneuten Temperaturanstieg in Heilung ausging. Die von Jürgens[16]) angeführten 4 Rezidive und die 33 Fälle mit 2 bis 6, mehr oder weniger voneinander zeitlich getrennten Eruptionen von Coste[17]), dürften wohl bei dem anderen Charakter dieser Epidemien*) nicht hierher gehören, jedenfalls ist es sonderbar, daß man in der ganzen Literatur nur 5mal Angaben über Rezidive findet und bei diesen beiden Autoren allein 4 und 33.

Wir beobachteten 2 einwandfreie Rezidive bei Säuglingen, bei denen die 2. Erkrankung leichter und schneller verlief als die erste und mit dem Fieber gleichzeitig das Exanthem auftrat. Beide Patienten lagen noch auf derselben Station und eine Infektionsmöglichkeit mit Varicellen war völlig ausgeschlossen.

Fall I. Das 1 Jahr alte Kind E. B. war früher noch nie geimpft, schon seit 14 Tagen krank. Die intelligente Mutter gab an, daß sich damals eine „Blüte", gerstenkornähnlich, am r. Auge bildete, sich über die Stirn nach und nach weiter verbreitete

*) Bei Jürgens z. B. handelt es sich um wolhynische Rückwanderer, die in Quarantäne lagen, bei denen zahlreiche Erkrankungen auch bei vor kurzer Zeit mit Erfolg Geimpften vorkamen, und wo die Schwere der Erkrankung nicht abhängig war von der Dauer des Impfschutzes.

und einzelne rote Flecke am Körper, Knie und Fuß auftraten. 8 Tage vor der am 9. II 19 erfolgten Einlieferung war das Kind ohne Erfolg geimpft worden, was am Aufnahmetag hier mit demselben Mißerfolg wiederholt wurde. Es zeigte sich die ganze Stirn bedeckt mit einer dicken gelben schildartigen Borke, unter der es reichlich eiterte, so daß beide Augen völlig verschwollen waren. Daneben bestanden nur einzelne charakteristische Pockenpusteln auf dem behaarten Kopf, an den Augen, der Oberlippe, der Brust und den Extremitäten.

Der Verlauf war glatt, die große Stirnwunde heilte bis zum 10. IV. völlig zu. Das Kind war fieberfrei.

Da bekam es plötzlich am Abend des 14. IV. eine Temperatursteigerung bis 38,4° und auf dem Rücken eine hirsekorngroße rote Papel.

Am 15. sah man auf dem harten Gaumen und am r. Gaumenbogen je ein kleines gelbes Bläschen, und im Rücken erschienen ca. 20 hirsekorngroße Papeln, von denen 2 Bläschenbildung aufwiesen, und am Leib 3 Bläschen. Bis zum 17., an dem abends die Temp. auf 37,7° fiel, kamen noch viel mehr Papeln, besonders im Gesicht, auf dem behaarten Kopf und im Rücken zum Vorschein, und auch an den Beinen solche mit charakteristischem roten Hof, während sich an anderen Stellen schon Pusteln bildeten. Am 18. IV. begann die allgemeine Eintrocknung, war am 20. IV. beendet, und der weitere Verlauf war ohne Komplikationen.

Fall II. Bei dem noch nicht geimpften $1^1/_4$ Jahr alten Kind W. A. hatten sich seit 16. XI. im Gesicht einige rote Flecke gezeigt, die sich nach und nach in Bläschen und Pusteln umwandelten und schließlich den ganzen Körper dicht bedeckten. Dann trockneten sie ein und in diesem Zustand wurde uns das Kind am 28. XI. 19 eingeliefert. Die Abkrustung ging wegen eines Abscesses am Oberschenkel und einer Otitis media unter zeitweisen Temperaturanstiegen vorwärts, ab 11. I. bestanden keine mehr. Am Abend des 20. I. hatte das Kind 38,1° Fieber und am Morgen des 21. bemerkte man beginnende Bläschenbildung an der Brust und dem Rücken, vereinzelt auch an der Stirn und dem Leib. Am nächsten Tag nahm die Zahl der Bläschen noch zu, dehnte sich auch auf die Extremitäten aus und die Temp. fiel auf 37,5°. Am 24. I. begann die Eintrocknung, ohne daß die Bläschen in Pusteln übergegangen waren, und die Krankheit endete mit baldiger Genesung.

III. Symptome und Verlauf.

a) Inkubations- und Initialstadium.

Die Dauer der Inkubation konnten wir nur in vereinzelten Fällen feststellen; sie betrug auch bei Variola haem. stets 10 bis 13 Tage. Wenige Kranke gaben an, schon in dieser Zeit an allgemeinem Unwohlsein, Mattigkeit, Schwindelgefühl und Ohnmacht gelitten zu haben, ohne deshalb später sonderlich schwer zu erkranken. Sehr selten trat am Ende des Inkubationsstadiums das charakteristische Exanthem auf, ohne ein vorausgegangenes Initialstadium. Dies betrug bei der Mehrzahl der Kranken 3, doch gaben es auch einige Patienten mit 2 und 4 Tagen an, ohne daß man daraus prognostische Schlüsse auf die Schwere der Krankheit hätte ziehen können, wie das Trousseau[18]) getan hatte. Da wir die meisten Fälle erst mit dem Exanthem zu sehen bekamen, konnten wir über das Initialstadium nicht sehr reiche Erfahrungen sammeln, und waren auf die Anamnese angewiesen. Daraus ergab sich, daß die genügend bekannten Klagen im großen und ganzen übereinstimmten. Hinsichtlich der Häufigkeit der initialen Symptome wäre zu bemerken, daß Kopfschmerzen konstanter als Kreuzschmerzen und gastrische Symptome angegeben wurden, und daß Delirien und Krämpfe, wie sie Curschmann beobach-

tete, nicht auftraten. Es kamen auch Fälle vor, die nur über Kopf- oder Kreuzschmerzen klagten, manchmal fehlte auch beides. Häufig fanden sich Magenschmerzen, mehr oder weniger starkes Erbrechen, Übelkeit, Brechreiz. Der Stuhl war manchmal verstopft, 1 mal soll Durchfall bestanden haben. In der älteren Literatur finden sich Angaben, die einen Schluß aus dem Initialstadium auf die Schwere der zu erwartenden Eruption zulassen sollen; so wird gesagt, daß bei Variola und Variola haem. Kreuz- und Kopfschmerzen am intensivsten und konstantesten auftreten (Curschmann), daß ein Unterschied in der Stärke des Kreuzschmerzes bei Variola und Variolois wahrnehmbar oder das Initialfieber bei Variola. confl. besonders hoch ist, und das Exanthem hierbei 12, ja 18 Stunden früher auftritt und sich rascher ausbreitet. (Curschmann im Gegensatz zu Sydenham). Derartige Feststellungen konnten wir nicht machen, bestätigten aber die besondere Häufigkeit des Erbrechens bei hämorrhagischen Formen (während des Initialstadiums). In Übereinstimmung mit allen anderen Beobachtern konnten auch wir niemals aus dem Verlauf des Initialstadiums einen sicheren prognostischen Schluß auf die Intensität der nachfolgenden Erkrankung ziehen, doch sei ausdrücklich betont, daß wir auch einzelne Fälle von Variola, Variola haem. und confl. beobachteten, die nach ihren Angaben ein verhältnismäßig leichtes Initialstadium, insbesondere ohne Kreuz- und Kopfschmerzen, durchgemacht hatten. Nach Mairinger[19]) „fehlen bei Variola nicht ganz selten Kreuzschmerzen".

Leider bekamen wir zu wenig Kranke vor deutlichem Ausbruch des Exanthems in Behandlung, um daraus Schlüsse auf das Auftreten des Milztumors in diesem Stadium ziehen zu können.

Die Mehrzahl der Frauen wurde mit Menses eingeliefert, und sehr viele gaben an, daß sie sich vorzeitig eingestellt hatten oder daß sie mit Beginn oder während des Initialstadiums eingetreten waren; bei einem Varioloisfall und einem von Purpura variolosa sogar schon einen Tag vor sonstigen Krankheitserscheinungen. Doch berichteten auch 12 Kranke, daß die vorzeitige Periode erst mit dem Auftreten des Ausschlages begonnen habe, und zwar waren hierunter auffallenderweise 10 im Alter von 41 bis 54 Jahren. Wir wollen die Frage offen lassen, ob das vielleicht mit Involutionsvorgängen an den Genitalien zusammenhängt. Es stellten sich öfter Menses bei klimakterischen Frauen wieder ein, die durchschnittlich 2 bis 4, in 3 Ausnahmefällen sogar 6, 12 und 36 Monate cessiert hatten. Ein Zusammenhang zwischen Schwere der Erkrankung und Auftreten der Periode bestand nicht, bei einer 28 jährigen Varioloiskranken hatten die letzten Menses 1 Tag vor dem Beginn der Erkrankung aufgehört, um mit der Eruption nochmals kurz aufzutreten.

Daß das initiale Exanthem sich in den einzelnen Epidemien verschieden häufig zeigt, ist bekannt. Die unsrige dürfte zu denen gehören. es nur selten beobachtet, abgesehen davon, daß es bei manchen Kranken wo man bei ihrer Aufnahme schon wieder verschwunden gewesen sein mag. Wir sahen sehr wenige Fälle der erythematösen, dagegen mehrere der petechialen Form, z. T. mit reichlichen, bis erbsengroßen Blutungen (einmal auch am Gaumenbogen), doch können wir entgegen den meisten Autoren nicht

bestätigen, daß dies fast stets der Vorläufer einer Variola gewesen wäre, denn die meisten dieser Kranken bekamen dann nur eine Variolois. Der Ausschlag blieb meist 4 bis 5 Tage bestehen und war vornehmlich lokalisiert im Oberarm- und Oberschenkeldreieck, wie das von Simon zuerst beschrieben ist.

b) Eruptionsstadium.

Bei der Diagnosenstellung spielten diese Exantheme eine nicht geringe Rolle, doch verließen wir uns im Beginn noch mehr auf die Erscheinungen an den Schleimhäuten, die absolut charakteristisch waren und denen auf der Haut vielfach vorangingen. Die allgemeine Bläschenbildung begann durchschnittlich am 6. Krankheitstage. Auch die Conjunctiva blieb nicht verschont, insbesondere sahen wir einige Male selbst Bläschen auf der Conjunctiva bulbi. Sehr oft hatten die Frauen auf der Schleimhaut

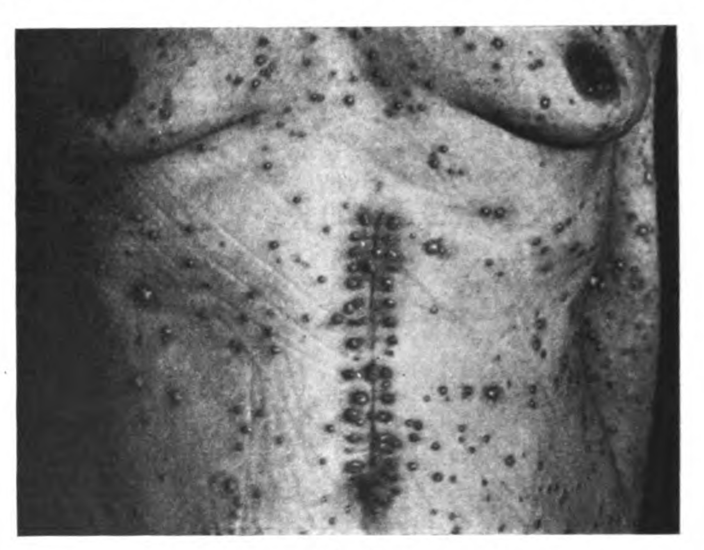


Abb. 1.

der Vulva mehr oder weniger reichlich Pockenbläschen. 2 leichte Varioloiskranke hatten im Bläschenstadium auf der Mundschleimhaut und am Gaumenbogen einzelne kleine Blutungen, die nach einem Tage wieder verschwanden, und eine Frau mit Variola hatte am Körper verhältnismäßig wenig Efflorescenzen, hingegen waren die Zunge, die Mundschleimhaut, der Gaumen, der Gaumenbogen, die Schleimhaut der Nase und der Vulva förmlich übersät mit solchen. In wenigen Fällen war entgegen der Regel der Bauch am dichtesten besetzt mit Bläschen oder das Gesicht ganz frei; manche Kranke hatten am ganzen Körper überhaupt nur 2 bis 3, oder es fiel auf, daß einzelne Pusteln besonders groß wurden, auch ohne daß es sich um Konfluenz mehrerer kleiner handelte. Öfter waren sie bis kirschkerngroß, und bei einem Kranken sahen wir neben den üblichen noch fünf Blasen bis zu gut Wallnußgröße, so daß sie das Aussehn von großen Brandblasen hatten. Daß die Pockenefflorescenzen besonders

gerne an Stellen auftreten, die chronischen Reizen ausgesetzt sind, bestätigten wir durch die Anwesenheit von ganzen Reihen von Bläschen auf Schnitt- oder Kratzwunden, auf Narben oder den Unterarmen von Waschfrauen und auf Stellen im Rücken, wo die Kranken sich ein Pflaster gegen die initialen Kreuzschmerzen gelegt hatten. Als Kuriosum sei eine Patientin erwähnt, die vor kurzem eine Laparotomie durchgemacht hatte, die mit Michelschen Klammern geschlossen war. An jeder der Klammernarben befand sich ein Bläschen, wie aus obigem Bilde ersichtlich ist.

c) Suppurationsstadium.

Die Trübung und das Eitrigwerden des Bläscheninhaltes trat durchschnittlich am 8. bis 9. Krankheitstag ein.

Delirien und Benommenheitszustände fanden sich bei allen schweren Variolaformen im Suppurationsstadium häufiger, doch verschwanden sie mit dem Beginn der Eintrockung (11. bis 12. Krhtg.) wieder, traten vielfach bei Schwerkranken auch erst kurz vor dem Tode auf. Curschmann sprach die Vermutung aus, daß es sich einerseits um Fieberdelirien handle, teils aber auch „auf eine mit der oft kolossalen Schwellung der Kopf- und Gesichtshaut zusammenhängende Gehirnhyperämie zu beziehen sei", während wir es mehr mit der Intoxikation durch das Pockengift erklären wollen, wie man auch so die bei Variola confluens von Curschmann und Brunner beobachteten hyperpyretischen Temperaturen (bis 43°) kurz ante mortem, das hierbei von ersterem beschriebene unstillbare Erbrechen und die in manchen Epidemien auftretenden hartnäckigen Diarrhöen deuten könnte. Wir sahen keine solchen Fälle und wenden uns nunmehr zu den hämorrhagischen Formen der Pocken, auf die wir ihrer Seltenheit wegen ausführlicher eingehen wollen, werden aber unten wieder auf allgemeine, klinische Beobachtungen zurückkommen, wenn über Komplikationen zu sprechen sein wird.

IV. Hämorrhagische Pocken.

a) Einteilung.

Die Einteilung der hämorrhagischen Pocken in die beiden Formen Variola pustulosa haem. und Purpura variolosa wird von vielen Seiten als zu streng angesehen, da sie die vielfach vorkommenden Übergangsformen und Grenzfälle nicht berücksichtigt, die uns bei der Klassifizierung manchmal Schwierigkeiten machten und auf die schon Zülzer hinwies. Nur so ist es zu erklären, daß die Berichte über die Mortalität bei der Variola haem. nicht übereinstimmen, weil ein Teil der Beobachter Fälle mit kleinen, bedeutungslosen Blutungen in die Pusteln zu den hämorrhagischen Formen gerechnet hat. Revilliod[20]) hatte z. B. auf diese Weise bei der Genfer Epidemie unter 97 hämorrhagischen Pocken nur 52 Gestorbene, während andere die Sterblichkeit mit ca. 80 bis 95 Proz. (Marc d'Espine[21]), L. Meyer[22]), Pastau[23])), ja mit 100 Proz. angeben, (Curschmann, Knecht[24]), Guttstadt[25])). Die unserige betrug bei der Var. haem. 92,72 Proz., da wir nur die Kranken mit allgemeinen schweren Blutungen auch in Organe, wie

z. B. Nieren oder Augen, zu dieser Form rechneten und die mit kleineren Hämorrhagien in Pusteln oder deren Umgebung nicht hinzuzählten.

Noch schwieriger ist die Einteilung gegen die Purpura variolosa hin, und in der Literatur finden sich Beschreibungen von Purpurafällen, die echte Variolapusteln neben den Blutungen aufweisen. Wir gingen nicht so weit, sondern sahen solche Kranke mit deutlichen Pockenefflorescenzen als hämorrhagische Pocken an und rechneten zur Purpura variolosa nur solche, die nur Blutungen aufwiesen oder Curschmanns Forderung erfüllten, daß „Purpura die im Initialstadium hämorrhagisch gewordene Variola sei", bei denen also von Anfang an die Krankheit mit allgemeinen, schweren Blutungen einsetzte.

b) Purpura variolosa.

Wir hatten 14 solche Fälle, die sämtlich letal verliefen, und beobachteten einige Male, daß die Blutungen die Größe und Form von Bläschen hatten, doch blieben sie im Niveau der Haut, und auch vereinzelt vorkommende papulöse, graugelb schimmernde, ziemlich harte Epithelabhebungen hatten in Übereinstimmung mit Zülzer nur einen blutigen Inhalt, konnten also stets als anatomisch nicht zu den Bläschen oder Pusteln gehörig nachgewiesen werden. Hie und da bildeten sich auch einmal daneben ganz flache Bläschen, die schnell wieder eintrockneten, ohne sich in Pusteln umzuwandeln.

Bei Durchsicht der Literatur findet man mehrfache Angaben, daß die hämorrhagischen Pocken häufiger bei geschwächten, die Purpura dagegen bei kräftigen, jungen Individuen vorkommen solle. Für eine derartige Annahme haben wir keine Beweise durch unser Material erbringen können, es fiel nur auf, daß mehr als die Hälfte aller dieser Kranken das 50. Lebensjahr überschritten hatte. Darüber macht Rapaport nähere Angaben, wie auch dort der Beweis erbracht ist, daß der „Krankheitscharakter nicht schwerer wird mit der Zunahme der Fälle". Dies ist sicher richtig in bezug auf Variola und Variola haem., aber es war ganz auffallend, daß die Hälfte der an Purpura variolosa Erkrankten in den Monaten Mai bis Juli zu uns kam, als die Epidemie schon fast im Erlöschen war.*) Von der Purpura variolosa wissen wir durch Immermann[26]), daß sie in einzelnen Epidemien verschieden häufig auftritt, ja, daß es solche gibt, in denen sie gar nicht zur Beobachtung kommt. Trotzdem ist sie in jedem Fall eine seltene Form der Pocken und ihre Diagnose auch schon deshalb schwer. Bei dem ersten Purpurakranken hatten wir anfangs an eine von einer Angina ausgehende Sepsis gedacht. Wenn wir nur 14 Fälle sahen, so muß doch die Krankheit häufiger in der Stadt vorgekommen sein, da allein drei Pockenkranke angaben, sich an der Beschreibung nach an Purpura variolosa Verstorbenen angesteckt zu haben.

Infolge der Seltenheit ihres Vorkommens finden sich in der Literatur nicht viele Arbeiten über die Purpura variolosa. Zuerst erwähnt sie Sydenham 1610 als

*) Es besteht auch die Möglichkeit, daß die Ärzte in der Stadt infolge dauernder Belehrung über die Purpura var. diese später richtig erkannten und uns ins Krankenhaus schickten.

eigenes Krankheitsbild, dann stammt eine klassische Beschreibung des klinischen Verlaufes aus der Feder Zülzers[27]) vom Jahre 1872. In neuerer Zeit publizierten Riedel[28]) und Tièche[29]) mehrere Fälle. Letzterer geht näher auf die Ätiologie der Purpura ein und widerlegt, auch an Hand von Literaturangaben von Pirquets[30]) interessante Hypothese, daß „das Krankheitsbild der Purpura die Folge der Überempfindlichkeit ist, die durch eine in der Jugend gesetzte Vaccination erzeugt wird". Drei Gründe sind es vornehmlich, die Tièche zur Ablehnung der Theorie veranlassen: 1. erkranken selten junge Leute an dieser Form, sondern meist ältere, die nicht mehr genügend Impfschutz haben, 2. gab es auch schon vor Einführung der Impfung die Purpura variolosa und 3. kann man sich die häufigen Übergangsformen der hämorrhagischen Pocken zur Purpura so nicht erklären. Auch wir können nach unseren Erfahrungen nicht mit von Pirquet übereinstimmen, da von unseren Kranken nur drei unter 40 Jahre alt waren (unter 35 Fällen Zülzers überwog allerdings das Alter von 21 bis 40 Jahren), und 3 mit 12 Jahren zuletzt geimpft waren, ohne daß wir noch Narben finden konnten. 8 Fälle wiesen Impfnarben auf, dreimal fehlen diesbezügliche Angaben.

Die Inkubationsdauer gibt Zülzer mit 6 bis 8 Tagen an. Wir konnten diese nur in 2 Fällen auf ca. 14 Tage berechnen und fanden, daß das Initialstadium nach Aussage der Kranken manchmal nur 1 bis 2 Tage bestanden hat (Curschmann). Die Patienten erlagen durchschnittlich ihren entsetzlichen Leiden, oft unter dem Bilde der Herzschwäche, am 6. bis 7. Krankheitstage, meist ohne das Sensorium verloren zu haben; einige waren euphorisch. Über starke Kreuzschmerzen klagten fast alle, und sie konnten oft als diagnostischer Hinweis dienen. Ganz konstant bei uns, und zwar in fast allen Fällen vom spätestens 4. Krankheitstage ab, (auch sehr häufig bei Variola haem.) aber war ein Symptom, das bisher noch nirgends die genügende Würdigung erfahren hat, nämlich die Erscheinungen am harten Gaumen. Dort sieht man einen an der vorderen Zahnreihe beginnenden, meist bis zum weichen Gaumen reichenden, leicht abkratzbaren sooähnlichen, grauweißlichen, pelzigen, nekrotischen Belag, der entweder gegen die normal rote Schleimhaut scharf abschneidet, oder an dessen Rand man hier und da eins oder mehrere kleine, flache weißliche Bläschen sieht. Manchmal bestanden derartige Bläschen auch isoliert auf der Wangenschleimhaut, oder es fand sich ein nekrotischer Belag auf den Tonsillen neben den reichlich vorhandenen Schleimhautblutungen, von denen ein sehr intensiver, ekelhaft fauliger, süßlicher Geruch ausging. Mikroskopisch fanden sich in den Belägen Detritusmassen, sehr zahlreiche Bakterien und niemals Soor. Die Temperatur war oft normal oder subfebril, überstieg nur viermal wenig 39° und betrug nur in einem Falle 24 Stunden vor dem Tode als Maximum 40,8°. Die Beobachtung von Knecht, daß die Eruption des Exanthemes in Beziehung zu dem Verlauf gewisser Nervenstämme steht, konnten wir nicht bestätigen. Einen Milztumor hatte keiner unserer Kranken, wurde auch bei der Autopsie niemals gefunden. Der Blutdruck war der Herzschwäche entsprechend niedrig, zwischen 70 und 105 mm Hg Riva-Rocci, im Urin waren oft geringe Menge Albumen vorhanden, einmal auch hyaline und einmal hyaline und granulierte Cylinder. Meist war der Urin rein blutig, so daß deshalb eine weitere Untersuchung unterbleiben mußte, immerhin konnte die Diazoreaktion siebenmal angestellt werden und zwar zweimal vom 4. Krankheitstage an positiv, Urobilinogen in 5 Fällen stets negativ. Die Neigung zu Blutungen nahm manchmal

die furchtbarsten Formen an, und wir sahen Kranke, die förmlich aus allen Leibesöffnungen bluteten, und zwar mit einer Intensität, wie sie von keiner anderen Krankheit bekannt ist. Der Urin und Stuhl bestand häufig nur aus reinem Blut, ebenso das Sputum, Hämorrhagien auf die Schleimhäute gehörten zum Krankheitsbilde, auch Glaskörper- oder Netzhautblutungen sahen wir öfter. Dazu trat häufig noch Nasenbluten und einmal blutete ein Kranker so stark aus den äußerlich intakten Conjunctiven, daß rasch ein Tropfen nach dem anderen aufs Bett fiel, wie wenn eine Verletzung vorläge. Allgemein fiel auf, daß an Stellen, wo Injektionen subcutan gegeben wurden, oder wenn am Oberarm auch nur kurze Zeit eine Stauungsbinde gelegen hatte, sehr bald eine bis faustgroße Blutung entstand, und selbst aus kleinsten Nadelstichen blutete es noch stundenlang. Neben solchen, oft ganz verschieden großen Hämorrhagien bestand vielfach eine allgemeine Hyperämie der kleinsten Capillaren, so daß die Haut krebsrot flammend verfärbt war. Bei einem Manne verschwand diese Rötung an der Stirne durch Runzeln völlig, um bei glatter Stirn wieder aufzutreten, so daß er willkürlich seine Hautfarbe wechseln konnte.

In Bezug auf die Entstehung der Blutungen stellt Morawitz[31]) zwei Erscheinungen im Krankheitsbilde der hämorrhagischen Diathesen in den Vordergrund: einmal die Gefäßschädigung und dann die Störung in der Blutgerinnung. Ob man hiermit allein die foudroyanten Erscheinungen der Purpura variolosa erklären kann, oder ob man sie zur symptomatischen Thrombopenie (Frank) rechnen soll, lassen wir dahingestellt. Es sei nur in diesem Zusammenhange nochmals auf die sonderbare Erscheinung hingewiesen, daß nur einer unserer, an dieser schwersten Pockenform Erkrankten unter 30 Jahre alt war. Versuche zur Bestimmung der Blutgerinnungszeit wurden von uns in 8 Fällen nach einer Modifikation des Bürkerschen Verfahrens angestellt, da der Originalapparat nicht im Handel zu beschaffen war. Wir mußten daher mit dieser einfachen und manche Fehlerquellen enthaltenden Vergleichsmethode vorlieb nehmen; doch waren die Ergebnisse so bemerkenswert, daß wir nicht an ihnen vorübergehen können. In einer Reihe von Versuchen an Gesunden fanden wir auf diese Weise eine Blutgerinnungszeit von durchschnittlich 2,5 bis 3 Minuten. Bei Purpura-Kranken fiel uns schon an kleinen Nadelstichen auf, daß das Blut kaum oder nur sehr schwer gerann, und unsere Versuche ergaben auch, daß die durschnittliche Gerinnungszeit im Versuche bei 7 Kranken 5,25 Minuten, 4,20 Minuten, 6,15 Minuten, 7,30 Minuten, 7,48 Minuten, 6,0 Minuten, 6,35 Minuten betrug. Eine interessante Zunahme der Verlängerung der Gerinnungszeit beobachteten wir mit der Verschlechterung des Allgemeinzustandes bei einem weiteren Kranken. bei dem am 4. Krankheitstage ein Wert von 4,30 Minuten, am nächsten dagegen ein solcher von 5,24 Minuten gefunden wurde.

Vergleicht man diese Werte mit unserm Durchschnitt von 2,5 bis 3 Minuten, so fällt in jedem Fall eine wesentliche Verlangsamung der Blutgerinnung auf, und es bleibt nur noch die Frage offen, ob dieser Umstand die einzige Ursache der unstillbaren Blutung ist. Da die Mehrzahl der Kranken schon wenige Stunden nach der Einlieferung starb,

waren Versuche mit Hämostypticis unmöglich und boten bei der Schwere des Krankheitsbildes auch keine Aussicht auf Erfolg.

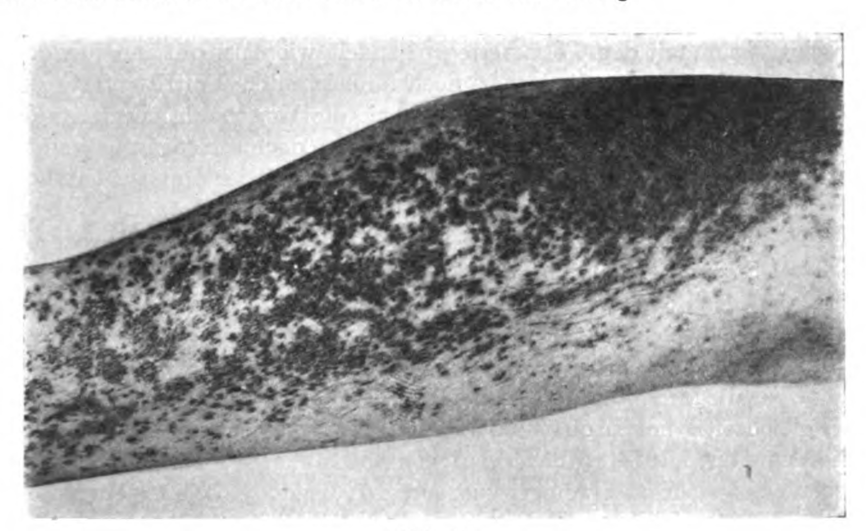


Abb. 2.

Als Beweis für die offenbar individuell verschiedene Ausdehnung der Blutungen bringe ich Bilder zweier Kranker, von denen das eine die Wade und Kniekehle, das andere den Bauch und rechten Arm darstellt.

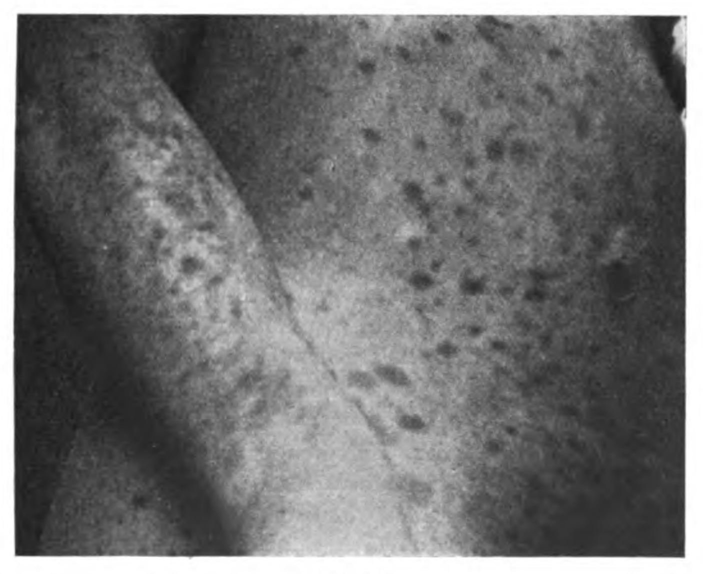


Abb. 3.

Eine Zusammenfassung der wenigen bakteriologischen Blutbefunde aus der Literatur gibt Riedel. Er selbst fand in 3 Fällen je einmal Staphylokokken, Pneumokokken und Streptokokken, während Rumpel[32]) schon 1900 Streptokokken und 1917, ebenso wie Lichtwitz[33]), Pneumo-

kokken beschrieben hatte. Beide Autoren haben also einwandfrei nachgewiesen, daß die Purpura var. eine Mischinfektion ist, was in der älteren Literatur nur als Vermutung hingestellt wurde. Ob es sich primär um eine Mischinfektion mit dem Pockenerreger handelt, wie Rumpel annahm, oder um eine sekundäre, mit bisher noch unbekannter Eintrittspforte der Bakterien ist unbekannt. Wir konnten nie die Ursache des Eintritts der Bakterien ins Blut mit Sicherheit nachweisen, doch schienen uns manchmal die nekrotischen Beläge auf den Tonsillen und der Mundschleimhaut hierzu die Möglichkeit zu bieten.

Bakteriologisch wurde in vivo 9 mal das Blut untersucht, wobei sich je 3mal Streptokokken und Pneumokokken fanden und 3 mal die Blutaussaaten steril blieben. Im Leichenblut wurden in 11 Fällen 7mal Streptokokken, 2mal Pneumokokken und 2mal eine Mischinfektion verschiedener Keime machgewiesen.

Über die Merkwürdigkeit des Blutbildes bei Purpura berichtete Riedel gleichzeitig mit Lichtwitz und Rumpel aus der Hamburger Epidemie des Jahres 1917 an der Hand von zusammen 5 Fällen. Sie fanden neben einer mehr oder weniger ausgeprägten Leukocytose stets eine starke Verminderung der neutrophilen Granulocyten neben dem Auftreten von Myelocyten und Normoblasten.

Wir konnten bei 9 verschiedenen Kranken das Blut eingehender untersuchen und stellen unsere Ergebnisse in folgender Tabelle zusammen.

Was die Gesamtleukocytenzahl anlangt, so sehen wir, daß nur in einem Falle anfangs eine geringe Leukopenie bestand, und daß sonst die Gesamtleukocytenzahl teils leichte, teils sehr erhebliche Vermehrungen aufwies.

Im Blutbilde traten als Ausdruck der Knochenmarksreizung fast immer sehr viele Normoblasten, daneben auch einige Megaloblasten auf. Von den weißen Blutkörperchen waren die großen Mononucleären und Übergangsformen ab und zu vermehrt, die eosinophilen Leukocyten in geringer Zahl vorhanden, aber nicht ganz verschwunden. Türksche Reizformen fanden sich stets, Mastzellen nur in 2 Fällen. Der Schwerpunkt der Blutveränderung jedoch lag bei den neutrophilen Granulocyten, die eine sehr starke Verschiebung nach links (Arneth) durchmachten, so daß es zum Auftreten von Myelocyten und zweimal auch von Myeloblasten kam. Daneben bestand bis auf eine Ausnahme stets eine sehr erhebliche Neutropenie, die fast immer bei den längere Zeit beobachteten Fällen, ebenso wie die Verschiebung nach links, von Tag zu Tag stärker wurde, während die Zahl der Lymphocyten anstieg. Eine Sonderstellung nahm Fall 2 ein, bei dem zwar die Verschiebung nach links während der dreitägigen Beobachtung nicht ausblieb, aber eine deutliche Neutrophilie von Anfang an vorhanden war und bis zum Tode neben einer sehr starken Lymphopenie anhielt: außerdem fanden sich hier weniger Normoblasten als sonst. Klinisch verlief der Fall wie alle anderen, bot auch bei der Sektion keine Besonderheiten.

Zusammenfassend können wir sagen, daß das Blutbild der Purpura variolosa hiernach gut charakterisiert ist und in zweifelhaften Fällen zur Diagnosestellung mit Erfolg herangezogen werden kann. Über das Blutbild bei den übrigen Pockenformen wird unten ausführlich berichtet. (S. 539 ff.).

Nummer	Name, Alter, Geschlecht	Datum, Krankheitstag	Normoblasten	Mastzellen	Große mononukläre Zellen	Übergangsformen	Türksche Reizform	Myeloblasten	Eosinophile Leukocyten	Eosinophile Myelocyten	Neutrophile Myelocyten	Jugendliche	Stabkernige	Segmentkernige	Lymphocyten große	kleine	Gesamtleukocytenzahl Bemerkungen
1.	B., 50 J., männl.	17. III. 5. Krkhtstg.	14*)	0,5	4	0,5	2		3	0,5	1	2	11	1	3,5	71	
		18. III. Exitus	7	0,25	2	3	2		1	1	5	1,5	6	0,25	6	72	49000
2.	K., 47 J., männl.	12. V. 4. Krkhtstg.	1		1	1	0,5				1	25	51	12,5	1	7	10800
		13. V. 5. Krkhtstg.	2,5	0,5	5,5	5	1				3	25	36,5	14	2,5	7	9100
		14. V. 6. Krkhtstg. Exitus	1		9	4	1,5		1	0,5	2,5	39,5	22	12	2,5	5,5	10600
3.	L., 64 J., weibl.	24. VII. 6. Krkhtstg.	16		12	6	2			0,5	3	11	12	5	5	43,5	
		25. VII. 7. Krkhtstg.	8		5	6	1		0,5		1,5	12,5	26	5	2,5	40	9300 26. VII. Exitus
4.	Li., 61 J., männl.	8. V. 5. Krkhtstg. Exitus	22		9	8	4		0,5	0,5	2	4,5	9	1,5	10	51	11300
5.	P., 61 J., männl.	16. V. 7. Krkhtstg. Exitus	7		4	5	2		2	0,5	4	5	10	3,5	3,5	60,5	23200
6.	S., 31 J., weibl.	6. IV. 5. Krkhtstg.	12		2	6	2,5		1,5	0,5	0,5	8	30	12	4	33	11900
		7. IV. 6. Krkhtstg.	17		1	5			0,5		1,5	7	40	5	1	39	
		8. IV. 7. Krkhtstg. Exitus	32		2,5	3,5	1,5		1		4	6	30	3,5	5,5	42,5	
7.	Sc., 20 J., weibl.	6. VI. 4. Krkhtstg.	13		6	8	1		1	0,5	1,5	10	19	5	4	44	31000
		7. VI. 5. Krkhtstg.	23		6	14	3		1		2	9	11	2	10	42	
		8. VI. 6. Krkhtstg. Exitus	17		5	9	3		0,5		7	4	5,5	1	9	56	
8.	W., 57 J., männl.	6. VI. 6. Krkhtstg. Exitus	5		3	2	0,25	1	0,5	0,25	1	3,5	20	3,5		65	41700
9.	Z., 48 J., weibl.	22. IV. 6. Krkhtstg.	11		3	7	2		3,5	1	3	8	26	3	6,5	37	6500
		23. IV. 7. Krkhtstg. Exitus	29		4,5	8	5	1	2	2,5	5	1	5,5	0,5	9,5	55,5	8300

[1]) Die Zahlen bedeuten Prozente, die Anzahl der Normoblasten bezieht sich auf 100 Leukocyten. In einigen Präparaten fiel eine leichte Anisocytose und Polychromasie auf, ab und zu fanden sich auch einzelne getüpfelte Erythrocyten. Die Präparate wurden zum größten Teil nach Giemsa gefärbt und im Meandergang 3 bis 400 Zellen ausgezählt.

Als Beispiel, wie foudroyant die Krankheit verlaufen kann, bringen wir noch einen Auszug aus einer Krankengeschichte.

Patient L., 61 Jahre alt, Malergehilfe, Familienanamnese o. B. Letzte Impfung mit 1 Jahr (3 Narben), 1895 vier Wochen lang bleikrank, 1915 Rheumatismus, der vor 6 Wochen sich wieder etwas bemerkbar machte.

Am 3. V. abends nach Genuß von roten Rüben an Magenschmerzen erkrankt mit etwas Durchfall, kein Erbrechen, kein Fieber, am 4. V. Verschlimmerung mit Appetitlosigkeit, allgemeiner Schwäche, sehr heftigen Kopf- und Rückenschmerzen. Blieb im Bett. Am nächsten Tag weitere Verschlimmerung und am 6. V. ein roter Ausschlag auf der Brust, der sich bis zum folgenden Tag über die Oberarme und den Leib ausbreitete. Kopf- und Rückenschmerzen verschwanden, das Allgemeinbefinden verschlechtete sich weiter.

Befund bei der Aufnahme am 8. V. 19: Mäßig kräftig, mittelgut genährt, Sensorium frei, Patient macht einen schwerkranken Eindruck, kann sich nicht allein im Bett aufrichten. Die Haut des ganzen Körpers ist diffus leicht gerötet, ausgesprochen krebsrot im Rücken; Marmorierung auf der Brust und an den Extremitäten. In dieser hyperämischen Haut bestehen vereinzelte linsen- bis pfenniggroße Blutungen in allen Schattierungen. Zahlreicher sind sie in der Steißbeingegend, zwischen Schwertfortsatz und Nabel und in den Flanken. Starke Conjunctivitis auch auf den Bulbi. Beiderseits bis linsengroße Blutungen in die Conjunctiva bulbi et palpebrae, Skleren leicht ikterisch. In der l. Netzhaut kleine Hämorrhagie, sonst ophthalmoskopisch o. B. Zunge dick belegt, pelzig, feucht. An der Zungenspitze und in ihrer Mitte je 1 ca. erbsengroße, zirkumskripte Blutung. Auf dem harten Gaumen ein dicker, weißer abkratzbarer Belag, Foetor ex ore faulig-süßlich; am Zäpfchen und r. Gaumenbogen zwei kleine Blutungen, ebenso auf der Wangenschleimhaut. Über den Lungen beiderseits Bronchitis, sonst o. B. Herzgrenzen normal, Töne sehr leise, rein, Puls klein und weich, 82 i. d. M. Blutdruck 95 mm Hg. Leib etwas gespannt und aufgetrieben, Magen leicht druckempfindlich, Reflexe o. B. Temperatur 35,6°. Die Extremitäten fühlen sich eiskalt an. Der Urin sieht aus wie reines Blut. Im Verlauf der nächsten Stunden verfällt Pat. zusehends, wird somnolent, der Puls wird immer schlechter. An der Vena cubitalis, wo Blut entnommen ist, entsteht eine gut faustgroße Blutung. Der Wassermann ist negativ. Im Blut werden Pneumokokken gefunden. Abends $^3/_4$8 Uhr im Coma Exitus letalis.

Das Sektionsprotokoll (Prof. Dr. Geipel) lautet auszugsweise: Mittelgroße männliche Leiche in reduziertem Ernährungszustand, Hautdecken blaß, zeigen besonders am Stamm und den Extremitäten reichlich blaurote Blutungen, die von Stecknadelkopfgröße bis 1 cm im Durchmesser schwanken. Gehirn o. B., frei von Blutungen und Erweichungsherden. Herz: Muskulatur braun, etwas verfettet, frei von Schwielen. Unter dem Endokard des r. Vorhofs einige stecknadelkopfgroße Blutungen, im übrigen Endokard und Klappen zart, intakt. Rachenorgane: Die Haut in Ringknorpelhöhe mißfarbig verfärbt, besonders in den Sinus piriformes, am Zungengrund, sowie in der Umgebung der Mandeln, nach dem weichen Gaumen zu, eine Anzahl von erbsengroßen Blutungen. Mandeln unter bohnengroß, zeigen auf dem Durchschnitt eine eitrige Einschmelzung. R. Lunge: Ober- und Mittellappen von graurötlicher Farbe, von der Schnittfläche fließt sehr reichlich schaumige Flüssigkeit, an den Rändern etwas emphysematös gebläht, Unterlappen von etwas dunklerer Farbe, ebenfalls stark ödematös und emphysematös, frei von Verdichtungen. L. Lunge: Ober- und Unterlappen wie rechts. Milz: klein, derb 6 × 4 × 2 cm, von düsterbraunroter Färbung, Trabekel verdickt, Pulpa wenig abstreichbar. R. Niere: Kapsel gut abziehbar, Rinde 6 mm breit, blaß, Pyramiden von dunkelroter Farbe. Die Schleimhaut des Nierenbeckens ist vollkommen durchblutet, von düsterroter Farbe, durch die Blutung verdickt, und zwar gleichmäßig. Das Nierenbecken ist mit Blut gefüllt, und die Blutungen setzen sich bis in die Kelche fort. L. Niere wie r. Hier ist das Nierenbecken völlig leer, die Schleimhaut blaß und enthält nur vereinzelte, punktförmige Blutungen. Im r. Harnleiter etwas geronnenes Blut, l. leer. Harnblase enthält reichlich flüssiges, dunkelrotes Blut. Schleimhaut intakt, frei von Blutungen, blaß. Magen: von blaßer, glatter Schleimhaut, die am Fundus reichlich stecknadelkopfgroße bis erbsengroße

Blutungen aufweist. Duodenum von stellenweise etwas geröteter Schleimhaut, frei von Blutungen. Dünndarm: Schleimhaut stellenweise etwas gerötet, nahe der Valvula Bauhini einige punktförmige Blutungen. Enthält etwas gelblichen Speisebrei. Wurmfortsatz: enthält etwas geronnenes Blut, an der Schleimhaut einige kleinste Blutungen. Der ganze Dickdarm ist ziemlich prall gefüllt mit fast reinem, dunklem, flüssigem Blut. Die Wand ist von sehr dunkler, mißfarbiger Beschaffenheit. Die Schleimhaut zeigt außerordentlich reichlich Blutungen, die von Punktgröße bis 1 cm Durchmesser betragen. Hoden: klein, auf dem Durchschnitt von bräunlicher Farbe, normaler Konsistenz, frei von Blutungen.

Sektionsdiagnose: Purpura variolosa mit zahlreichen Hautblutungen. Blutungen unter das Endokard, eitrige Tonsillitis. Blutungen am weichen Gaumen und Zungengrund. Laryngitis, Tracheitis, Bronchitis. Oedem und Emphysem pulmonum. Blutungen im Magen und Dickdarm. Blutige Infarzierung des r. Nierenbeckens, kleine Blutungen im l. Nierenbecken.

c) Variola pustulosa haemorrhagica.

Von den hämorrhagischen Pocken sahen wir 55 Fälle, von denen nur 4 geheilt wurden, auf die noch kurze eingegangen werden soll.

Neben den Blutungen in die Pusteln bestanden bei einem dieser Patienten noch ausgedehnte Hämorrhagien in beide Retinae, wo sie binnen eines Monats fast völlig resorbiert waren, sowie in die Nieren, aus denen das Blut nach wenigen Tagen verschwand. Bei einer anderen Kranken beobachteten wir multiple Blutungen in beide Conjunctiven und in die Haut an den Beinen, sowie Hämatome in Nadelstiche, die durch Campherspritzen entstanden. Daß auch ausgedehnte Blutungen noch nicht die Berechtigung geben, eine schlechte Prognose zu stellen, geht aus folgender, allerdings wohl äußerst seltener Krankengeschichte hervor, die im Auszuge wiedergegeben sei:

Pat. B., 51 Jahre alt, Maurer. Letzte Impfung mit 12 Jahren (keine Narben), früher im wesentlichen gesund. Am 12. IV. mit Frösteln, Mattigkeit, Kopf- und Kreuzschmerzen erkrankt. In der Nacht vom 15. bis 16. IV. Ausbruch eines Ausschlages, zuerst am Leib, dann im Gesicht und am übrigen Körper.

Befund bei der Aufnahme am 17. IV.: Mäßig genährt, mäßig kräftig, Hautfarbe blaß, starke Conjunctivitis beiderseits. Zunge o. B. Auf dem harten Gaumen am Gaumenbogen und den Tonsillen ziemlich reichlich weiße Bläschen, am weichen Gaumen und auf der Wangenschleimhaut eine erbsengroße Blutung. An der Stirnhaargrenze ist die Haut diffus blaurot verfärbt, die Rötung läßt sich wegdrücken. Herz bis auf systol. Geräusch an der Spitze und über der Pulmonalis o. B. Lungen und Leib o. B. Am ganzen Körper ein mäßig dichter Ausschlag, z. T. Bläschenbildung mit vereinzelten Dellen, z. T. Papeln. An den Beinen hämorrhagischer Hof um die Bläschen. Temperatur 39,9°. Puls mittelkräftig, 80 i. d. M., im Urin Alb. schwach positiv, Diazo negativ. 18. IV. Wesentliche Verschlechterung des Allgemeinbefindens, Puls klein, weich, Temperatur abends bis 40,5. Über der l. Lunge hinten unten Schallverkürzung mit verschärftem Atmen und feuchten Rasselgeräuschen. In der Zungenmuskulatur eine erhebliche Blutung, ebenso eine neue am weichen Gaumen. An der Stirnhaargrenze ausgebreitete Hautblutung, die sich nicht mehr wegdrücken läßt. Diazo schw. + 19. IV. Temp. abends bis 39,3, Allgemeinbefinden unverändert, ebenso der Lungenbefund. Sputum blutig; frische Conjunctivalblutung, r. erheblich, l. geringer. Skleren beiderseits etwas gelblich. Hautblutung an der Stirn vergrößert, aber etwas abgeblaßt und frische unter die Haut des l. Unterschenkels. An den Beinen Bläschen stark hämorrhagisch. Beginnende Eintrocknung der Bläschen am ganzen Körper. Diazo +, Urobilinogen kalt —, warm +. 21. IV. Temp. auf 37,4 gefallen. Allgemeinbefinden wesentlich gebessert. Die Blutungen resorbieren sich Diazo schw. +, Urobilinogen kalt + warm +.

22. IV. Blutungen in Mund und Zunge resorbiert, Sputum ohne Blut. Fortschreitende Eintrocknung. Urin blutig verfärbt. Im Sediment viel rote und weiße Blutkörperchen, keine Cylinder. Diazo negativ, Urobilinogen kalt —, warm +. 25. IV. Im Urin einzelne hyaline Cylinder, keine roten, viel weiße Blutkörperchen. Blutungen in die Conjunctiven resorbiert. Lungen o. B. Temp. normal, gutes Befinden, aber noch große allg. Schwäche. 28. IV. Eintrocknung beendet, Wohlbefinden. Alle Blutungen sind resorbiert. Diazo —, Urobilinogen —. 30. IV. Nach gestrigem und heutigem Reinigungsbad bekommt Pat. plötzlich bei völligem Wohlbefinden ca. handtellergroße Hautblutung unterhalb der r. Achselhöhle. Abkrustung beendet. 12. V. Hautblutung fast völlig resorbiert, im Urin Spuren Alb. Im Sediment keine Cylinder, aber noch viel weiße, weniger rote Blutkörperchen. 19. V. Der Eiweißgehalt des Urins schwankt zwischen $^1/_4$ bis $^1/_2$ pro Mille, sonst völliges Wohlbefinden. 30. V. Im Sediment nur noch reichlich Leukocyten. 23. VI. Nach Blasenspülungen ist der Leukocytengehalt des Urins zurückgegangen, es finden sich nur noch Spuren Alb. 15. VII. geheilt entlassen.

Nur bei 7 Sektionen von Variola haem. fanden sich makroskopisch keine Blutungen in innere Organe, sondern waren auf solche in die Pusteln beschränkt.

V. Besonderheiten und Komplikationen.

a) Urobilinogen- und Diazoreaktion.

Besonderes Interesse hat das Auftreten des Urobilnogens und der Diazoreaktion im Urin bei Pocken, da darüber so gut wie nichts bekannt ist. Über ersteres schreibt Jochmann nur: „Diazoreaktion wird bisweilen beobachtet, ist aber inkonstant.“ Vor allem schien uns die Frage wichtig, ob eine der beiden Reaktionen es vielleicht gestattet, schon im Anfang der Erkrankung eine Prognose zu stellen, wie sie uns bei anderen Krankheiten dazu behilflich sind. Wir haben daher in ausgiebiger Weise dieses Problem geprüft, und zwar wurde die Probe auf Urobilnogen mittels der Ehrlichschen Dimethylamidobenzaldehydreaktion angestellt, wobei wir auf Grund reichlicher eigener Erfahrungen bei anderen Krankheiten deutliche Rosafärbung in der Kälte schon als untersten Grad pathologischer Ausscheidungsverhältnisse, Rotfärbung bei Erwärmung aber als normal ansahen. (cit. nach Saupe[34]). Es sei in diesem Zusammenhange ausdrücklich hervorgehoben, daß die Unbeeinflußbarkeit der Urobilnogenreaktion durch Fieber und ihre Unabhängigkeit von der Diazoreaktion erwiesen ist.

Infolge Knappheit des Benzaldehyds konnte die Urobilnogenreaktion nur bei 335 Variola- und Varioloiskranken und 29 mal bei Var. haem. angestellt werden und wurde deshalb bei denen, wo sie anfangs negativ war (210mal) meist nicht weiterhin kontrolliert. Bei 90 Kranken aber wurde sie im Verlauf der Krankheit öfter nachgesehen und war stets negativ. Unsere positiven Resultate sind in folgender Tabelle zusammengestellt, aus der ersichtlich ist, daß Urobilnogen 17mal bei Variolois, 18mal bei Variola (zusammen in 10,4 Proz. der Fälle) und 10mal bei Var. haem. (34 Proz.) im Urin nachgewiesen wurde. An der Hand der Krankheitstage ersieht man das Stadium, in dem die Kranken sich befanden, wenn man Papelbildung am 3. bis 4., Bläschenbildung am 7. bis 8. und Pustelbildung am 8. bis 9. Krankheitstage als Durchschnittswerte annimmt. Es sind nur solche Fälle aufgeführt, bei denen man mit Sicherheit ausschließen konnte, daß die positive Reaktion nicht auf andere Ursachen, wie schwere Sepsis, Leberstauung oder ausgedehnte Pneumonien zurückzuführen war. Letztere Komplikation spielt bei den hämorrhagischen Formen eine besondere Rolle und fand sich bei der Sektion fast stets, doch dürfte sie die Reaktion kaum wesentlich beeinflußt haben, da diese dann bei fast allen Fällen positiv hätte ausfallen müssen.

Überblicken wir nun unsere Resultate, so sehen wir zunächst, daß die Urobilinogenreaktion im Urin bei allen Formen der Variola, außer bei Purpura variolosa (s. S. 521), vorkommt und daß ihre Häufigkeit mit der Schwere der Erkrankung zunimmt. Leider haben wir noch nicht genug Fälle, um darüber irgendwelches Gesetz aufstellen zu können. Insbesondere fehlen noch Untersuchungen im Initialstadium, wo das Nichtvorhandensein für die Differentialdiagnose mit Scharlach sehr wichtig sein könnte, da hiernach Matthes[35]) bei 92 Proz. der Kranken Urobilinogen im Urin nachweisbar ist.

Aus der Tabelle erkennen wir jedoch, daß bei Variolois und Variola vielfach schon im papulösen, meist aber erst im vesikulösen und pustulösen Stadium die Reaktion positiv war oder wurde, und daß sie mit wenig Ausnahmen mit beginnender Eintrocknung verschwand. Bei der Var. haem. fällt uns vor allem auf, daß bei den 4 geheilten Fällen stets im Urin U.-gen vorhanden war, und zwar erst in einem späteren Stadium der Krankheit, ja 2 mal sogar erst nach begonnener Eintrocknung. Wir haben hierfür keine andere Erklärungsmöglichkeit, als daß diese Erscheinung vielleicht mit der Resorption der oft ausgedehnten Blutungen zusammenhängt. Wir wissen auch nicht, durch welche Faktoren das Auftreten des U.-gen bei Pocken überhaupt bedingt ist; jedenfalls hängt es allein mit der Schwere der Erkrankung nicht zusammen. Auch haben wir sonst alle Momente ausgeschlossen, die etwa eine positive Probe ergeben könnten (Art der Nahrung, Medikamente u. a.). Es ist verwunderlich, daß gerade bei den allerschwersten Formen das U.-gen so unsicher auftritt, oder gar völlig vermißt wird, während man nach Analogie anderer Infektionskrankheiten das Gegenteil erwarten sollte.

Es besteht noch die Möglichkeit, daß es in diesen Fällen überhaupt nicht zur U.-gen-Bildung kommt, was aber nur bei profusen Durchfällen oder völligem Choledochus-Verschluß denkbar wäre, oder man nimmt schließlich an, daß es bei den schwersten Formen gar nicht zur Produktion von Galle kommt, wie das bei vielen Fällen von akuter gelber Leberatrophie und Phosphorvergiftung bekannt ist. Fehlende U.-gen-Produktion wurde ausgeschlossen durch positiven Ausfall der Reaktion in der Wärme.

Was die Diazoreaktion anlangt, so wurde sie bei fast allen Kranken angestellt und bei 22 Varioloisfällen (4,6 Proz.) am 5. und 6. Krhtg. (nur ausnahmsweise schon am 4.) positiv gefunden, und hielt sich durchschnittlich 2 bis 4 Tage lang. Bei Variola fiel sie 25 mal (10 Proz.) positiv aus, trat auch hier meist mit dem 5. bis 6. Krhtg. (etwas häufiger als bei Variolois schon am 3. bis 4.) zuerst auf, und bestand durchschnittlich 4 bis 5 Tage.

Schließlich sahen wir 29 hämorrhagische Pocken, darunter auch die 4 geheilten (52,7 Proz.), bei denen die Diazoreaktion an den verschiedensten Krankheitstagen, zwischen 3. und 10. schwankend, oft erst 1 bis 3 Tage ante mortem positiv ausfiel. Dementsprechend können wir hierbei keine bestimmte Zeit für die Dauer ihrer Anwesenheit angeben, glauben auch, daß bei der Häufigkeit von septischen und pneumonischen Erkrankungen bei Var. haem. ein Teil der positiven Resultate auf diese Komplikationen zurückzuführen sein dürfte. In den 4 geheilten Fällen hielt sich die Reaktion durchschnittlich 5 Tage, einmal war sie überhaupt nur schwach positiv.

Ausfall der Urobilingenreaktion.

Name	Alter	Krankheitstag 3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	Bemerkungen
I. Variolois																									
Rü	50		A*)	+++	++			E–																	
Ro	68				A+	E	+	+		–															
Se	37			A–		+	+	+	E		–														
Gr	50					A++		+	E																
He	46			A		++		+++	E–	–															
Te	48				A	++	+	E++	–																
Ma	42					A	+	+	E–																
An	38			A++	–			E																	
Da	65		A	++		–			E																
He	56			A–		+	E–	+	–																
Heg	31					A	+		E–																
Fa	50				A		+	E	–																
Gl	58			A++		E–																			
M	48					A		–	E	++	+	+	–												
Pr	51		A+	–	E–																				
S	51	A	+			E–																			
W	62				A	+	–				E														
II. Variola																									
Wo	47						A	–		–	–	+	E+		+++	+++	++	+++	+++	–	–				Var. confl. mit stärkster Eiterung. Herzschwäche
Ri	66						A		+	+	+	+	+	E–											
Re	60						A	–	–	+	++	E+		+											
Ho	25			A	–	–	–	–	++	+	E–														
Pi	65			A–		+	+	E	–	–															
Ta	33			A	–	+	++	–	–	–	–	–		E											Var. confl.
Me	30							A++			+		E–												
Fu	29			A				++	E++	+	–														

R	11									A	+	+	+	+	+	+	+ gest.							Var. confl. Bronchopneumonie
O	44	A	–				+		E				+											
Ne	49							A+	++	+	+	–	–	–	+	+	+	+	E+					Var. confl. mit Sepsis, die am 17. Krkhtstg. begann u. am 30. starb
Be	68				A	–	+	+	+	gest.														
He	59	A	–	+	+	+	+	E++	+	++	+	–												Schon am 5. Krkhtstg. Pustelbildung
Kl	49	A	–	–	+	+	E+	+	+	+	–													
Sc	43			A	+			E+	+		–													
St	49		A+		–			E																
Ha	53		A–			+			E–															
S	54		A–				+	++		++	E+	+	–											
III. Var. haemorrh.																								
Ir	60					A+	– gest.																	Keine Pneumonie
He	55	A	++	gest.																				Bronchopneumonie
Ba	62					A++	gest.																	„
Rö	65			A	+	gest.																		„
We	69	A		+ gest.																				Unterlappenpneumon. beiderseits
M	50		A		+				gest.															Keine Pneumonie
Ma	42			A+				+++	++		–	E		++	++	++	+	+	+	+				Geheilt
Ho	53	A				–	+	E	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	–	Geheilt
De	65							A	–	E–	–	–	–	++	++	+	+	+	+	+	–	–		Geheilt
Be	51		A		E–	–	+	–		–		–			–									Geheilt

*) Es bedeuten:
A Aufnahmetag
E beginnende Eintrocknung
+++ in der Kälte dunkelrot
++ „ „ „ hellrot
\+ „ „ „ rosa
– „ „ „ negativ
gest. gestorben

Es fällt uns also auch bei der Diazoreaktion auf, daß sie um so häufiger positiv ausfällt, je schwerer die Erkrankung ist. Beiden Reaktionen eigentümlich ist, daß sie in den vier einzigen geheilten Fällen von Var. haem. positiv waren.*)

Kehren wir nun zu unserer oben gestellten Frage zurück, so müssen wir sagen, daß keine der beiden Reaktionen prognostisch sicher verwertbar ist. Wir können nur negativ feststellen: Allein ein positiver Ausfall der Urobilinogen- oder Diazoreaktion berechtigt in keinem Falle von Pocken eine absolut schlechte Prognose zu stellen, und deshalb sind diese neben ihrer relativen Seltenheit für die Praxis so gut wie wertlos.

b) Erscheinungen an einzelnen Organen.

Wir kommen nun dazu, über die von uns beobachteten Komplikationen zu berichten und werden auch hierbei unsere Erfahrungen mit denen aus anderen Epidemien vergleichen.

Es ist nicht verwunderlich, daß bei einer Krankheit, die oft mit solch enormen Eiterungen auf der Haut einhergeht, vielfach Sekundärinfektionen der Umgebung oder des ganzen Körpers stattfinden. Die Hauptrolle spielen hierbei das Erysipel, die Sepsis und multiple Abscesse, von denen letztere natürlich sehr häufig vorkamen. Ersteres sahen wir bei zwei Variolois- und einem Variolakranken, und zwar trat es stets nur im Gesicht auf, im frühesten Falle am 13. Krankheitstage, und heilte ohne Komplikationen schnell ab. An septischen Allgemeininfektionen erkrankten eine ganze Reihe von Fällen, und zwar besonders häufig die von Var. haem. Befallenen, hier und da auch an Var. confl. und Variola Leidende. Von letzterer Gruppe wurden einige geheilt, während der Rest der Sepsis und ihren Folgen erlag. In Übereinstimmung mit anderen Autoren fanden wir hierbei im Blute meist Streptokokken, seltener Staphylokokken und Pneumokokken. Es seien noch drei Fälle von Thrombophlebitis am Unterschenkel erwähnt, von denen eine septischer Natur war und starb, während die zwei anderen glatt heilten.

Bronchitiden kamen selten vor, Bronchopneumonien fanden sich fast stets bei den an Var. häm. Verstorbenen und auch bei einer daran Genesenen. Bei ihr trat am 11. Krankheitstage eine linksseitige Bronchopneumonie auf, die nach 7 Tagen in ein nicht ausgedehntes, dünnflüssiges, spontan abgeheiltes Empyem überging, dem am 25. Krankheitstage noch eine rechtsseitige Bronchopneumonie folgte. Sonst beobachteten wir diese Komplikation nur noch bei 2 Variola- und 1 Varioloiskranken, wo sie am 8., 13. und 4. Krankheitstage festgestellt wurde und glatt verlief. Von der Pleuritis exsud. sagt Curschmann, daß sie selten vor dem 12. Tage auftritt und

*) Das Verhältnis der U.-gen-Ausscheidung zur Diazoreaktion war insofern bemerkenswert und ähnelte dem bei Typhus abd. beobachteten, als beide Reaktionen bei der einfachen Variola fast nie gleichzeitig auftraten, sondern die im Anfang der Erkrankung vorhandene Diazoreaktion durch das U.-gen abgelöst wird. Wir sahen nur in dem Falle Ha. (Tabelle 2), das U.-gen neben einem z. T. schwachen Diazo 6 Tage bestehen, sonst nur noch zweimal beide Reaktionen (Diazo meist schwach +) 2 und 4 Tage gleichzeitig. Bei den hämorrhagischen Pocken kam dies bei den 6 urobilinogenpositiven Gestorbenen 5 mal, bei den am Leben gebliebenen nie vor.

große Neigung zum Ausgang im Empyem zeigt, dessen Verlauf ein äußerst rascher und maligner ist, wobei auch ihm schon die dünne Beschaffenheit des Eiters auffiel. Abgesehen von den bei Sepsis häufig vorkommenden Pleuritiden hatten wir 8 Fälle von Pleuritis exsud. (nur selten postpneumonisch), und zwar je einmal bei Variolois, Var. haem. und confl. und 5 mal bei Variola. Bei 2 Variolakranken entstand daraus ein Empyem, ein dritter kam bereits mit einem solchen zu uns. Alle 3 erlagen diesem Leiden. An den übrigen 5 Pleuritiden fiel uns aber gerade der verhältnismäßig gutartige Verlauf auf, denn 3 mal waren die stets trüb-serösen Exsudate klein und wurden schnell resorbiert. Einmal ging es von selbst bis auf einen kleinen Rest zurück, (Pat. wurde vorzeitig auf Wunsch entlassen) und nur einmal machten sich zwei Punktionen von je 1 Liter nötig. In allen Fällen wurde das Exsudat am 16 und 17. Krankheitstag festgestellt, nur einmal erst am 42. Trockene Pleuritis fanden wir bei einer Varioloiskranken am 16. Krankheitstage und 3 mal bei Var. haem. Ein Rekonvaleszent starb kurz bevor er entlassen werden sollte, an einer fibrinösen Pneumonie, nachdem er eine sehr schwere Variola glücklich überstanden hatte.

Daß eine Nierenerkrankung bei Pocken auftritt, ist ein seltenes Ereignis, das wir 4 mal bei Variola und 1 mal bei einer schweren, binnen weniger Stunden verstorbenen Var. haem. erlebten. Es fand sich ferner bei der Sektion eines 6 Monate alten Kindes eine schwere parenchymatöse Nierenveränderung, während die 3 andern Nierenkranken genasen. Der Eiweißgehalt des Urins betrug bei ihnen $^1/_2$ bis 2 pro Mille, im Sediment fanden sich hyaline Cylinder und kein Blut. Die Krankheit war am 8., 9. und 16. Krankheitstage geheilt. Sehr oft beobachteten wir im Anfang der Pocken febrile Albuminurie, bei denen 4 mal im Urin einzelne hyaline Cylinder gefunden wurden.

Nekrotische und phlegmonöse Anginen trafen wir manchmal bei hämorrhagischen Pocken, besonders bei Sepsis an. Ein Kranker wurde mit Angina Plaut-Vincenti eingeliefert, ein anderer bekam hier erst eine am 14. Krankheitstag; beide heilten glatt, ebenso wie 3 Fälle von Diphtherie, die in der Rekonvaleszenz auftraten. Ab und zu kam eine Otitis media vor, besonders bei Kindern, die stets harmlos verlief; viele Kranke klagten im Bläschenstadium über sehr starke Rhinitis, die durch Schwellung, Rötung und eventuell sogar Bläschenbildung auf der Nasenschleimhaut (wie oft bei der Autopsie bestätigt) ihre natürliche Erklärung fand. In der Rekonvaleszenz von schwerer Variola erlebten wir es öfter, daß sich auf der Nase mehr oder weniger reichlich, besonders in den seitlichen Falten, granulations- oder warzenartige Wucherungen bildeten und sich z. T. erst nach mehreren Monaten abstießen und tiefe Narben zurückließen. Wir beschleunigten diesen Vorgang durch Applikation heißer Salben. Von den übrigen Sinnesorganen wies noch das Auge Komplikationen auf, von denen die Conjunctivitis die harmloseste und häufigste war. Wesentlich seltener und nach Hebra nur in 1 Proz., nach Adler in 6 Proz. der Fälle vorkommend, sind sonstige Augenaffektionen, die wir als Keratitis ca. 6- und als Iritis 1 mal beobachteten. Geringe Hornhauttrübungen blieben hier fast stets zurück. Netzhautblutungen waren bei Purpura und Var. haem. häufig.

Schwere Störungen von seiten des Herzens fehlten bei unserem Material; doch bekamen einige Kranke in der Rekonvaleszenz leicht Ödeme an den Extremitäten, die manchmal einige Wochen anhielten. Gelenkaffektionen nicht septischer Natur, wie sie Curschmann oft sah, fanden wir nicht. Aber öfter klagten die Genesenen (wie auch Mairinger erwähnt) über neuralgische Schmerzen in den Armen oder Beinen, die nie hartnäckig waren und nach Salicyl schnell verschwanden. Von Trousseau wird die Orchitis variolosa als eine häufige klinische Komplikation hingestellt, doch von Curschmann wurde dem widersprochen. Wir stimmen mit letzterem überein, der sie bei ca. 1 Proz. der Männer fand, und betonen, daß die Schmerzen hierbei erheblich sein können; bei den Sektionen fanden wir wesentlich öfter als man hiernach erwarten sollte, Hodenveränderungen in Form von Blutungen oder Nekrosen. Über Veränderungen an den weiblichen Genitalien wurde oben berichtet, es sei hier noch hinzugefügt, daß sich bei der Sektion auch mehrfach Blutungen in die Ovarien zeigten. Allgemeine leichte Drüsenschwellungen hatten alle Kranken mit Erysipel, Phlegmonen und multiplen Abscessen. Von Bär[36]) und Mairinger wird auf die Häufigkeit dieser mäßigen Drüsenschwellungen auch in den übrigen komplikationslosen Fällen hingewiesen, während Curschmann und Jochmann in ihren Monographien davon gar nichts erwähnen. Wir haben stets auf Drüsenschwellungen geachtet und sie recht häufig, aber nur in geringem Maße, angetroffen.

In der Rekonvaleszenz verloren sehr viele Schwerkranke ihre Haare, und zwar Männer so oft wie Frauen; manchmal kam es auch vor, daß diese schon mit der Lösung der großen schildartigen Borken verloren gingen. Der Ersatz wuchs schnell und vollständig. Ab und zu war vorher schon ergrauendes Haar wieder pigmentiert und eine beginnende Kahlheit machte wieder reichlicherem Haarwuchs Platz, was die Patienten selbst voller Freude bemerkten und durch mitgebrachte Photographien erhärteten. Veränderungen an den Fingernägeln (sehr selten auch an denen der Zehen) traten weniger häufig und oft schon etwas früher auf und gingen meist einher mit verstärktem Haarausfall, aber nicht umgekehrt. Es bildeten sich hierbei zunächst an einzelnen Nägeln (nie an allen) nahe dem Falz einige quere Risse, ähnlich wie es Merian[37]) bei der Grippe beschreibt. Der Nagel wurde an diesen Rissen etwas erhaben und löste sich allmählich in einer Querlinie, während sich nach dem Nagelfalz zu ein neuer, frischroter Nagel entwickelte. Daß die Pockennarben, auch wenn sie anfangs sehr tief sind, mit der Zeit verflachen und selbst die stärksten Pigmentationen (eine Pat. sah bei ihrer Entlassung aus wie eine Negerfrau) nach Monaten zurückgehen, beobachteten wir stets. Es fiel hierbei besonders auf, daß das Schwinden des Pigmentes viel schneller vorwärts ging an Körperstellen, die der Sonne ausgesetzt waren als an den bedeckten, was wir auch therapeutisch ausnutzten.

Die Frage des Milztumors bei Pocken spielt in der bisherigen Literatur keine Rolle. Nur im Initialstadium hat man sich, wohl aus diagnostischen Gründen, dafür interessiert (Friedreich, Curschmann). Unsere Beobachtungen sind darüber nur sehr gering (s. oben), um so genauer aber

achteten wir auf die Milz nach Ausbruch des Exanthems. Ihre Größe war wechselnd und bewegte sich zwischen dem eben Erscheinen unter dem Rippenbogen und dem Überragen desselben um zwei Querfinger. Bei Variolois fanden wir 16 mal (3,4 Proz.), bei der Aufnahme (3. bis 7. Krankheitstag) einen Milztumor, der durchschnittlich am 14. Krankheitstage (zwischen 7. und 23. schwankend) schwand. In 10 Variolafällen (4,4 Proz.) verhielt sich die Milz ähnlich, nur war sie hier durchschnittlich erst am 15. Krankheitstag (zwischen 9. und 25. schwankend) nicht mehr zu fühlen. Besondere Verhältnisse liegen bei der hämorrhagischen Form vor, bei der durch die häufige Komplikation mit Sepsis der Milztumor schon durch diese erklärt ist und hierbei 6 mal, dagegen bei der nichtseptischen Var. haem. nur 3 mal gefunden wurde. Es fiel jedoch auf, daß einige Male die Milz schon fühlbar war, ehe die Sepsis sich klinisch bemerkbar machte. Am merkwürdigsten ist an diesen Ergebnissen das seltene Auftreten der Milzschwellungen, der auffallend langsame Rückgang, und die Unabhängigkeit von der Schwere der Erkrankung.

Das Nervensystem bietet den Sitz vielfacher sehr wichtiger Komplikationen, von denen hier nochmals die oben erwähnten häufigen Delirien und die Benommenheit in schweren Fällen hervorgehoben seien, während in anderen Epidemien auch Meningitis, Encephalitis, Paraplegien, Ataxien und Lähmungen peripherer Nerven vorkamen (Curschmann). Als Beitrag hierfür können wir (abgesehen vom zufälligen Zusammenfall z. B. von progressiver Paralyse mit Pocken) nur 1 Fall von spastischer Spinalparalyse bei Variolois anführen, die seit 2 Jahren bestand, sich mit dem Initialstadium so verschlechterte, daß Pat. nicht mehr laufen konnte, vom 15. Krankheitstage ab sich wesentlich besserte und bis zu der Entlassung am 26. Krankheitstage wieder so weit hergestellt wurde, wie ihr Zustand vor der Pockenerkrankung gewesen war.

Weiterhin beobachteten wir bei einer Variolois im Bläschenstadium eine ausgedehnte Urticaria, für die wir keine der bekannten Ursachen haben finden können und die wir vielleicht auf die Pockentoxine zurückführen könnten. In der Literatur finden sich keine Angaben über ähnliche Erscheinungen, ebensowenig über die Komplikation mit Ikterus, die wir einmal sahen.

Es handelte sich um eine bisher gesunde, 29 jährige Frau, die am 3. Krankheitstage mit initialem, scarlatiformem Exanthem aufgenommen wurde, aus dem sich nach 2 Tagen mit völligem Abfall der Temperatur eine Variolois und Ikterus entwickelte. Gleichzeitig waren im Urin geringe Mengen Alb., bis $^1/_4$ pro Mille, und im Sediment mäßig reichlich hyaline und granulierte Cylinder neben Leukocyten nachweisbar. Diazo war zeitweise +. Bis zum 8. Krankheitstag war der Ikterus bereits etwas zurückgegangen, am 16. war er verschwunden. Vom 12. bis 22. Krankheitstag bestanden leichte Ödeme auf dem Fußrücken und wieder leichte Temperaturanstiege bis 38,4°, der Urin war vom 29. ab eiweißfrei, Eintrocknung begann am 10. Krankheitstag; Pat. wurde am 42. geheilt entlassen.

Wir haben keine Ursache für diese schweren Sekundärerscheinungen finden können, die noch bis zum 12. Krankheitstag, also ohne Fieber, mit schweren Allgemeinsymptomen, wie sehr starken Kopfschmerzen, leichter Benommenheit, schlechtem Puls und Nasenbluten einhergingen. Obwohl eine Blutaussaat steril blieb und wir die Eintrittspforte nicht kannten, nahmen wir schließlich eine Sepsis an.

c) Diabetes.

Wir wenden uns nun zu einer Komplikation, die wir nur selten beobachteten, die aber um so mehr theoretisches Interesse hat, nämlich dem gleichzeitigen Vorkommen von Pocken und Diabetes, wobei wir 2 Fälle vorübergehender Glykosurie von einem echten, vielleicht durch die Variola hervorgerufenen Diabetes zu unterscheiden haben. Der einzige in der Literatur beschriebene Fall von Diabetes nach Pocken stammt von Friedberg[38]) aus dem Jahre 1874. Wir wissen, daß kurz dauernde Glykosurien nach Commotio cerebri, Gehirnverletzungen, Apoplexia cerebri, heftigen Neuralgien vorkommen, und finden auch in der Literatur zahlreiche Mitteilungen über Glykosurie und Diabetes nach verschiedenen Infektionskrankheiten, wie Typhus, Scharlach, Masern, Influenza, Pneumonie, Diphtherie, Angina. Eine besondere Stellung nimmt die Cholera-Glykosurie ein, die nur in den schweren Fällen und selten länger wie 3 Tage auftreten soll, wobei nie Übergang in Diabetes mellitus beobachtet ist (Naunyn[39]). Während diese Glykosurien aber sehr seltene Erscheinungen sind, haben Liefmann und Stern[40]) zuerst das „anscheinend regelmäßige Vorkommen einer ansehnlichen Hyperglykämie bei febrilen Infektionskrankheiten" beschrieben, ohne daß es zu einer Glykosurie kommt, was von Noorden[41]) „durch gleichzeitig erfolgende stärkere Zuckerdichtung der Niere" erklärt und wofür er „nach den Arbeiten von Rolly-Oppermann und Freund-Marchand[42]) weit mehr die infektiös toxische Schädigung als die Hyperthermie verantwortlich macht". Letztere fanden eine eigentliche Hyperglykämie erst bei Temperaturen über 40° und sehen den Hauptfaktor, der zur Hyperglykämie führt, auch in der Schwere der Allgemeinintoxikation.

Was die diabetische Glykosurie während des Fiebers anlangt, so wurde von einzelnen Autoren teils Verminderung, teils Vermehrung des Zuckers gefunden (Brasch[43]), von Noorden), was auf Pankreasfunktionsstörungen zurückgeführt wird.

Auch wir bewerten in Übereinstimmung mit obigen Autoren die Schädigung des Pankreas durch die Toxine höher als durch das alleinige Fieber, da sich bei unseren Fällen keine Parallele zwischen Menge der Zuckerausscheidung und Höhe der Temperatur fand. Wir haben ja gerade bei der Variolois eine Infektionskrankheit, die nach dem Initialstadium fieberfrei verläuft, bei der also mit dem Temperaturabfall die Glykosurie aufhören müßte, wenn das Fieber ihre einzige Ursache wäre. Wir kommen unten bei der alimentären Glykosurie darauf zurück und wenden uns jetzt unseren Fällen zu.

Die eine Kranke war eine 58 jährige Frau, die bisher im wesentlichen stets gesund gewesen war, am 5. Krankheitstag mit Variolois hereinkam und bei der gewöhnlichen Kost eine Zuckerausscheidung bis zu 3,62 Proz. hatte. Am 9. Krankheitstag erhielt sie kohlehydratfreie Kost mit 100 g Weißbrot, worauf der Prozentgehalt des Urins auf 0,1 fiel, um nach 3 Tagen bei 200 g Weißbrot wieder auf 0,5 Proz. zu steigen. Vom 13. Krankheitstag ab erhielt die Kranke gewöhnliche Kost, am 15. war nochmals 0,12 Proz. Zucker im Urin, der dann dauernd zuckerfrei blieb. Aceton und Acetessigsäure waren nie vorhanden.

In dem anderen Falle handelte es sich um eine 72 jährige, bisher nie kranke Frau, bei der nur vom 7. bis 12. Krankheitstage geringe Mengen Zucker nachgewiesen wurden, während sie dauernd die gewöhnliche Kost erhielt.

Bei einer weiteren Varioloiskranken, die am 4. Krankheitstag aufgenommen wurde und bei der nichts auf einen schon vor der Erkrankung vorhandenen Diabetes schließen ließ, fanden sich bei gewöhnlicher Kost bis zum 13. Krankkeitstag Zuckermengen von 4, 5 bis 6,6 Proz. (neben Aceton in den ersten 6 Tagen), schwankten dann 11 Tage lang zwischen 1,5 und 4,5 Proz., stiegen vom 25. bis 31. Krankheitstag wieder auf 4,6 bis 6,5 Proz. und fielen schließlich, nachdem wir kohlehydratfreie Kost mit einer Brotzulage von 100 bis 120 g gegeben hatten (anfangs trat dabei wieder 5 Tage lang Aceton auf), auf 0,12 Proz. im Durchschnitt. Leider drang die Pat. nun auf ihre Entlassung (am 45. Krankheitstag), die wir auch zugeben mußten, da die Pocken bereits seit über 3 Wochen völlig geheilt waren. Pat. blieb auch gegen unsern Rat nicht in ärztlicher Behandlung und lebte nicht diät. Ihr Urin konnte nach einem Jahr nur einmal nachuntersucht werden, wobei er noch 2,37 Proz. Zucker enthielt und frei war von Aceton und Acetessigsäure.

Zur weiteren Klärung der einschlägigen Fragen machten wir bei einer Reihe von Kranken Versuche über alimentäre Glykosurie, indem wir ihnen frühmorgens nüchtern 100 g Traubenzucker gaben und alle 2 Stunden die ausgeschiedene Zuckermenge bestimmten. Die Resultate sind in folgender Tabelle zusammengestellt, aus der hervorgeht, daß der Ausfall der alimentären Glykosurie in keinem Zusammenhang mit der Temperatur stand.

Wir wissen durch die Arbeiten von v. Noorden, Campagnolle[44]), v. Bleiweis[45]) u. a., daß in schweren akuten Fiebern alimentäre Glykosurie leicht zu erzielen ist, und man fand danach bei vielen Pneumonien, Typhen, Scharlach, Diphtherie, Sepsis und Angina bis zu 5 Proz. Zucker. Wir beziehen das mit v. Noorden auf toxische Pankreasschädigungen, durch die die Glykogenstapelung in der Leber beeinträchtigt ist. Er ist der Meinung, daß man sich „die Neigung zu alimentärer Glykosurie bei Fieber kaum allein aus erhöhtem Gesamtumsatz erklären könne, sondern daß der hepatische Regulationsapparat leichter erregbar ist, wodurch es wieder zu krankhaft verstärkter Leistung kommt. Dadurch entsteht eine Überkompensation des wahren Zuckerbedarfes, durch die das Blut sich um so leichter mit Zucker anreichert, als das Fieber die intracelluläre Glykogenspeicherung nicht zuläßt oder zumindest erschwert". Da wir nun, wie schon erwähnt, es bei Pocken mit einer Infektionskrankheit zu tun haben, die in den leichteren Fällen vom 4. Krankheitstage ab fast stets ohne Fieber verläuft, glauben wir unseren Versuchen besondere Bedeutung beimessen zu können, um zu entscheiden, ob die Pankreasschädigung durch das Fieber oder die Toxine bedingt ist, und wir kommen wegen des positiven Ausfalles der alimentären Glykosurie auch bei fieberfreien Kranken wieder zu dem obigen Ergebnis, daß die wesentlichen Faktoren dabei die Toxine sein müssen, und daß das Fieber eine mehr untergeordnete Rolle spiele. Dagegen spricht scheinbar allerdings, daß die Probe auf alimentäre Glykosurie auch bei den leichten Pockenformen relativ häufig positiv ausfiel (bei Variola in 47 Proz. und bei Variolois in 38,5 Proz. der untersuchten Fälle) und daß sie bei den schwersten Pocken (Var. haem. und Purpura var.) negativ blieb, während man erwarten sollte, daß sie mit der Schwere der Erkrankung, also Zunahme der Toxine, häufiger

werden müßte. Dem Einwand wäre zunächst entgegenzuhalten, daß es scheinbar überhaupt nicht auf die Art oder Menge der Toxine allein ankommt, denn sonst müßte man bei jeder schweren Variola eine positive alimentäre Glykosurie finden, sondern daß noch uns unbekannte Faktoren im Spiele sein müssen, wobei man vielleicht an eine gewisse Disposition denken könnte. Bei der Var. haem. und Purpura var. konnten wir leider nur je einmal den Versuch ausführen, da die meisten Kranken entweder so elend waren, daß sie den Traubenzucker nicht schlucken konnten, oder ihn wieder erbrachen.

Nr.	Name	Diagnose	Krankheitstage	Prozentgehalt d. Urins an Zucker nach 2 Stunden	4 Stunden	6 Stunden	8 Stunden	Temp. °
1	Tr.	Variolois	8	0,87	4,12	0,12	—	37,5
2	St.	„	6	—	0,12	0,12	—	37,3
			14	—	—	—	—	36,6
3	Rü.	„	6	—	—	—	—	36,5
4	Pr.	„	4	0,5	—	—	—	37,7
5	Ma.	„	9	—	—	—	—	36,0
6	Mö.	„	7	—	—	—	—	36,8
7	Bi.	„	8	—	—	—	—	36,6
8	Ge.	„	5	—	—	—	—	38,2
9	Fä.	„	9	—	—	—	—	37,6
			19	—	—	—	—	36,4
10	Eck.	„	8	—	—	—	—	36,0
11	Cl.	„	8	—	—	—	—	37,4
12	Fe.	„	9	0,62	0,25	—	—	37,0
			18	0,12	—	—	—	36,3
13	Feh.	„	3	—	0,12	0,25	—	36,7
			16	—	—	—	—	36,2
14	Mi.	„	6	—	—	—	—	37,0
15	Kü.	„	7	—	—	—	—	36,6
16	Ho.	„	7	—	—	—	—	38,2
17	Ma.	„	12	—	—	—	—	37,2
			43	—	—	—	—	36,2
18	He.	„	12	—	—	—	—	38,4
			15	—	—	—	—	37,1
19	Bi.	„	12	—	—	—	—	37,5
20	Sch.	Variolois m. Sepsis	19	—	—	—	—	37,9
21	Ne.	„	18	+	+	schw. +	—	38,6
			23	—	—	—	—	38,2
22	Kö.	Variolois	8	—	—	—	—	38,2
			12	1	0,75	—	—	36,7
			30	0,25	—	—	—	36,0
23	Ho.	„	12	0,12	—	—	—	37,8
			19	—	—	—	—	37,7
24	St.	„	6	—	—	—	—	37,5
			10	0,75	0,5	—	—	36,7
			17	—	—	—	—	36,5
25	S.	„	8	—	2,5	1,3	0,25	38,2
			21	—	—	—	—	37,2
26	Sc.	„	9	1,12	1,87	0,37	—	37,7
			13	0,12	—	—	—	36,5
27	Si.	„	16	0,12	—	—	—	37,6
			32	—	—	—	—	38,2
28	Ste.	„	6	—	0,25	0,12	—	37,5
			23	—	—	—	—	36,6
29	Ka.	Purpura variolosa	5	—	—	—	—	38,5
30	Di.	Var. haem.	5	—	—	—	—	38,6

Sollte es sich jedoch in weiteren Fällen bestätigen, daß in diesen schweren Formen die alimentäre Glykosurie negativ ausfällt, so wäre dafür die Erklärung möglich, daß es bei der Schnelligkeit und Schwere der Infektion und Intoxikation gar nicht mehr zu einer „Überkompensation des wahren Zuckerbedarfs" kommt. Auch bei den übrigen schweren Infektionskrankheiten fällt der Versuch durchaus nicht in allen Fällen positiv aus (v. Bleiweis u. a.).

d) Blutuntersuchnng.

Die Wassermannsche Reaktion wurde bei Pocken in den verschiedensten Stadien angestellt und war stets negativ. Der Blutdruck zeigte immer normale Höhe.

Aus der Literatur wissen wir, daß die Zahl der roten Blutkörperchen durch die Pocken kaum beeinflußt wird, und auch wir fanden immer Werte, die zwischen 4 bis 5 Millionen schwankten.

Die Zahl der weißen Blutkörperchen wurde, da hierüber Einigkeit der Autoren herrscht, nur ab und zu bestimmt, so daß wir ausschließlich Bekanntes bestätigen konnten. Bei Variola und Variolois hatten wir im papulösen Stadium meist normale oder etwas subnormale Werte, die mit der beginnenden Vesikulation anstiegen und mit der Suppuration ihr Maximum erreichten. Manchmal fehlte aber auch in den komplikationslos verlaufenden Fällen die Leukocytose, worauf schon Weil[46]), Brinkerhoff, Magrath und Bankroft[47]) hingewiesen hatten. Einmal zählten wir 8000 Leukocyten 1 Tag vor Ausbruch des Exanthems. Eine ausgesprochene Leukopenie bestand häufig bei Var. haem., aber auch manchmal eine geringe Leukocytose, ohne daß wir eine ursächliche Komplikation, wie z. B. Pneumonie, finden konnten.

Für das Blutbild bei Variola hat man sich in neuerer Zeit besonders interessiert, und die jüngste, alles Wichtige zusammenfassende Arbeit stammt aus dem Jahre 1918 von Hallenberger[48]). Es herrscht ziemliche Übereinstimmung in der Literatur darüber, daß es bei Pocken hauptsächlich zu einer Lymphocytose und einer Neutropenie kommt. In schweren Fällen treten auch reichlicher Türksche Reizformen, Myelocyten und Normoblasten auf. Außerdem wird von einer Reihe Autoren eine mehr oder minder häufige Vermehrung der großen mononucleären Zellen beschrieben, die z. B. Schilling stets, Hallenberger nur in 12 Proz. der Fälle vermehrt fand.

Diese Frage beschäftigte uns bei der Variola und Variolois vor allem, und wir untersuchten davon 40 Fälle, in denen wir möglichst in jedem Stadium der Krankheit ein Blutbild anfertigten. Wenn wir mit Hallenberger die vorübergehend während der Abkrustung auftretende Mononucleose als nicht hierhergehörend betrachten, erhalten wir ein fast mit ihm übereinstimmendes Resultat, nämlich in 17 Proz. eine deutliche Mononucleose. Die Lymphocyten waren auch in unseren Fällen schon im papulösen Stadium etwas, späterhin fast stets erheblich vermehrt, die neutrophilen entsprechend vermindert. Diese Blutveränderungen hielten sich bis lange in die Rekonvaleszenz hinein. Bei zwei noch nie geimpften

Kranken unterschied sich das Blutbild nicht wesentlich von den übrigen, worauf wir deshalb hinweisen, weil Hallenberger die Vermutung ausspricht, „daß die vorausgegangene Impfung mit dem Ausbleiben der großen Mononucleose im Zusammenhang stehen könnte“.

Bei der Var. haem. untersuchten wir von einer ganzen Reihe Kranker das Blutbild und geben einige Beispiele in folgender Tabelle wieder:

Name, Alter, Geschlecht	Datum, Krankheitstag	Normablasten	Mastzellen	Große Mononukleäre	Übergangsformen	Türksche Reizformen	Myeloblasten	Eosinophile Leukocyten	Eosinophile Myelocyten	Neutrophile				Lymphocyten		Gesamtleukocytenzahl	Bemerkungen
										Myelocyten	Jugendliche	Stabkernige	Segmentkernige	Große	Kleine		
Kü. 53 J., männl.	8. IV. 4. Krhtg. Exitus	22		1,5	1	2		0,5	1	2	1,5	4,5	1,5	3	81,5	14200	Grenzfall
Ho. 61 J., männl.	19. III. 6. Krhtg.	1	1	2	4	2				1,5	7,5	53	13,5	3,5	12	11000	
	21. III. 8. Krhtg. Exitus	3		10,5	10,5	2		1		0,5	8,5	36	5	3	23		
He. 55 J., weibl.	31. III. 5. Krhtg.	3		3	4	1,5		2		1	5	54	15	1,5	13		
	1. IV. 6. Krhtg.	3		3,5	3	4		1		3,5	5,5	43	4,5	3	29		
	2. IV. 7. Krhtg.	16		6	4	8	1		1	6		10	2	6	56	3000	3. IV. Exitus
Fa. 49 J., weibl.	22. III. 15. Krhtg.			1,5		1		0,5		4,5	7	50,5	3	5	27	7800	
	26. III. 19. Krhtg.	2			0,5	3		0,5		2,5	3,5	25			65		27. III. Exitus
We. 69 J., männl.	6. IV. 5. Krhtg.			1	6	2,5		0,5		2	6	46	7	7	22	3300	7. IV. Exitus
Rö. 65 J., weibl.	28. IV. 8. Krhtg. Exitus				0,5	1	1	1		3	6	35,5	2	3	47		
Ke. 58 J., weibl.	4. III. 6. Krhtg. Exitus	24			2	1,5	0,5			2,5	1,5	6,5	1	3,5	81		Grenzfall
An. 50 J., männl.	17. III. 8. Krhtg.	3		2	2	3	2	1	1	3	1	13	5	10	57		Grenzfall
	20. III. 11. Krhtg. Exitus	6		13	22	3			0,25	2	4	7	1	5,75	42		
He. 69 J., weibl.	15. III. 7. Krhtg. Exitus	7			1	0,5		0,5		2	2,5	22	7,5	1,5	62,5	5800	
Re. 59 J., männl.	2. IV. 7. Krhtg.	5		0,5	1	1		2		4	2,5	30	2		57	3600	3. IV. Exitus
Be. 51 J., männl.	18. IV. 6. Krhtg.	1		5	3,5	3	0,5	1		2	6	48	6	3,5	21,5		Krankengeschichte s. S. 5[illegible]

me, ter, e- echt	Datum, Krankheitstag	Normoblasten	Mastzellen	Große Mononukleäre	Übergangsformen	Türksche Reizformen	Myeloblasten	Eosinophile Leukocyten	Eosinophile Myelocyten	Neutrophile Myelocyten	Neutrophile Jugendliche	Neutrophile Stabkernige	Neutrophile Segmentkernige	Lymphocyten Große	Lymphocyten Kleine	Gesamtleukocytenzahl	Bemerkungen
51 J., innl.	20. IV. 8. Krhtg.	0,5		0,5	1,5	2		2		1	2,5	47,5	13	3	27		1. Hautblutung
	22. IV. 10. Krhtg.		1	5	3	2		5			2	31	9	2	40		Entfieberung
	26. IV. 14. Krhtg.			3	3	2		3			1	18	20		50		
	1. V. 19. Krhtg.			6	5	2		1			3	19	12		52		2. Hautblutung
54 J., ännl.	5. IV. 10. Krhtg.		0,5	3	4	2,5		0,5		1	7	44	8	4,5	25		
	11. IV. 16. Krhtg.			5	6						3,5	32	13,5		40		
	16. IV. 21. Krhtg.			1,5	1	2					2	41	16,5	3	33		
	22. IV. 27. Krhtg.			3	6			1			0,5	29,5	23	4	33		
	28. IV. 33. Krhtg.			1,5	2			1			0,5	30	24	2	39		Langsame Entfieberung
65 J., eibl.	2. IV. 11. Krhtg.	2				4		1		4	5	56	6	3	21		Entfieberung
	3. IV. 12. Krhtg.	1		6	8	1,5					8,5	42	12	1	21		
	5. IV. 14. Krhtg.	1,5		3	6	1,5		0,5			1,5	42	26	1	18,5		
	11. IV. 20. Krhtg.				1							37	30	1	31		
	15. IV. 24. Krhtg.			1				1				31	18	1	48		
	23. IV. 32. Krhtg.		2	3	1			2				21	17		54		
53 J., eibl.	25. III. 8. Krhtg			0,5		1,5		0,5			4,5	42	7,5	0,5	43		
	5. IV. 19. Krhtg.		1	3	1	0,5					1	35	10,5	2	46		entfiebert
	11. IV. 25. Krhtg.			8	5							26	22	1	38		
	16. IV. 30. Krhtg.			2	3			3			1	31	27		33		
	23. IV. 37. Krhtg.			1,5	3,5	0,5		1,5				18	24		51		

Betrachten wir zunächst unsere Befunde, außer den vier letzten geheilten Fällen, so sehen wir auch hier wieder das Auftreten von Normoblasten, ab und zu eine Vermehrung der großen Mononucleären und Übergangsformen und stets Türksche Reizformen. Die eosinophilen Leukocyten fehlten nie, waren aber vermindert, Mastzellen wurden nur einmal gefunden. Im Bereiche der neutrophilen Granulocyten bestand eine sehr erhebliche Verschiebung nach links bis zu den Myelocyten und Myeloblasten, die oft mit einer Neutropenie einherging. Die Verschiebung nach links verschlimmerte sich stets im Verlauf der Krankheit, ebenso die Neutropenie, die immer bis zum Tode sich ausbildete, falls sie anfangs nicht vorhanden war. Die Lymphocyten waren meist vermehrt. Wir sehen also hieraus, daß das Blutbild bei Var. haem. dem der Purpura var. absolut ähnelt, daß sie sich nur graduell etwas unterscheiden, wobei die der Purpura schon klinisch am nächsten stehenden Grenzfälle auch hämatologisch die größte Verwandtschaft mit ihr aufweisen. Am Schluß der Tabelle stehen die 4 geheilten Fälle von Var. haem., bei denen Normoblasten nur anfangs vereinzelt auftraten. Die neutrophilen waren im Beginn nur wenig vermindert, ihre Zahl stieg meist langsam, die stets vorhandene Verschiebung nach links besserte sich allmählich. In der Rekonvaleszenz fand sich auch hier stets eine Lymphocytose. Wir können demnach sagen, daß es als gutes Zeichen gedeutet werden kann, wenn eine anfängliche leichte Neutropenie nicht schnell zunimmt, die Verschiebung nach links sich nicht verstärkt und die Normoblasten nach und nach aus dem Blute verschwinden.

Zur Stellung der Diagnose Var. haem. ist das Blutbild mit Vorsicht in zweifelhaften Fällen verwendbar, hingegen lassen sich nach unseren Erfahrungen für die Diagnose Variola und Varioloiß weder die absoluten Leukocytenzahlen, noch das morphologische Blutbild mit Sicherheit verwerten (Blutbild bei Purpura var. S. 524).

VI. Impfschutz.

Über den Zusammenhang zwischen Impfung und Pocken ist bei Plange ein reiches Zahlenmaterial aus unserer Epidemie zusammengestellt. Wir wollen nur auf einige besondere Fragen eingehen und weisen zunächst darauf hin, daß es bei fast keinem Kranken, der angab, vor kurzer Zeit bei einer der vielen Massenimpfungen geimpft zu sein, möglich war, über den genauen Impftag und Erfolg schriftliche Unterlagen zu beschaffen. Wir waren dabei fast stets auf die Aussagen und Beschreibungen der Patienten selbst angewiesen, die natürlich sehr unzuverlässig waren. Ebenso verhielt es sich bei denjenigen, die während des Krieges beim Militär revacciniert waren, und es fiel auf, daß nur wenige angaben, als Soldaten mit Erfolg geimpft worden zu sein.

Von unseren Varioloiskranken gaben 8 an, im Verlauf der letzten 2 bis 6 Monate ohne, und zwei vor 1 und 4 Monaten mit Erfolg geimpft zu sein. Residuen der Revaccination waren nicht vorhanden, ebensowenig bei 3 Variolafällen, von denen 2 vor 4 bis 8 Monaten angeblich ohne, und der dritte mit Erfolg geimpft waren. Aus obigen Gründen möchten

wir diese Angaben nicht als beweisend für eine kürzere Dauer des Impfschutzes ansehen, stimmen vielmehr in unserem Endurteil mit Plange überein, „daß nach den Dresdner Erfahrungen eine erfolgreiche Impfung auf die Dauer von ungefähr 2 Jahren sicheren Schutz gegen die Erkrankung gewährt“.

Über die Impfung während der Inkubationszeit und deren Einfluß auf den Krankheitsverlauf besteht eine sehr umfangreiche ältere Literatur (bei Kotowtschicoff[49]) zusammengestellt), und doch ist man sich über diese Fragen noch nicht völlig einig geworden. Erst durch Arbeiten aus der neueren Zeit wird mehr Klarheit geschaffen, wenn auch von einer völligen Übereinstimmung der Autoren (Tièche, Amako[50]), Ricketts[51]) u. a.) noch nicht gesprochen werden kann. So viel ist aber sicher und wird von uns bestätigt, daß die Mortalität um so geringer und die Erkrankung um so leichter wird, je mehr Tage seit der Vaccination verflossen sind. Doch auch hier scheinen, allerdings wohl sehr seltene Ausnahmen die Regel zu bestätigen, wie ein von Revilliod[52]) beschriebener Fall beweist, der 9 Tage nach erfolgreicher Impfung an Variola confluens starb.

Fassen wir unsere Erfahrungen zusammen, so zeigt sich, daß wir bei Variolois 13 Fälle hatten, die 1 bis 4 Tage, 9, die 5 bis 7 Tage, und 3, die 8 bis 10 Tage vor dem Fieberbeginn mit Erfolg geimpft waren. Von den Variola-Kranken waren 1 bis 4 Tage vor dem Fieberbeginn 2 (davon 1 leicht krank, 1 gestorben), 5 bis 7 Tage 5 (davon 3 leicht krank) und 8 bis 12 Tage 3 mit Erfolg geimpft. Bei der Var. haem. waren 2 Gestorbene einen und 4 Tage vor dem Initialstadium und eine geheilte Kranke 8 Tage vorher mit Erfolg geimpft.

Ganz so günstig wie die Resultate von Tièche sind zwar die unsrigen nicht, denn bei ihm waren alle Erkrankungen leicht, die 8 und mehr Tage nach der Impfung auftraten, oder wie die von Ricketts, der den Verlauf der Pocken wesentlich milderte, wenn er bis zum 7. Tage nach der Ansteckung mit Erfolg impfte.

Über den Wert der Impfung nach der Pockeneruption sind auch die Meinungen geteilt; eine Reihe von Autoren versuchte es durch eine einmalige Impfung, andere wollten zu einer günstigen Wirkung gelangen, indem sie die Vaccination vermittels vieler (30 bis 40) Stiche (Eichhorn[53]), Rilliet und Bartherz[54]), wieder andere, indem sie sie wiederholt (W. O. Hubert[55]), Kotowtschicoff und Engel[56]) vollzogen. In neuerer Zeit wird auch schon aus theoretischen Erwägungen irgendwelcher Nutzen der Impfung nach Ausbruch des Ausschlages überhaupt bestritten (Jochmann, Coote Hibbert[57]), Rolly[58]), nur W. Hanna[59]) berichtet von einer mildernden Wirkung, wenn die Vaccination sofort nach Ausbruch der Krankheit vorgenommen wird, dagegen sei sie erfolglos, wenn das Exanthem völlig heraus ist.

Wir haben mehrere hundert Kranke, die in der Mehrzahl mit dem ganz entwickelten Ausschlag zu uns kamen, sofort bei der Aufnahme geimpft. Eine mildernde Wirkung konnten wir niemals feststellen, auch nicht, wenn das Exanthem noch wenig in Erscheinung getreten war. Die Vaccination fiel stets negativ aus. Bei ganz wenigen dieser Patienten trat an einigen Impfstellen nach durchschnittlich 9 bis 11 Tagen ein linsen- bis fast kirschkerngroßes, hochrotes, nicht entzündliches Granulationsgewebe auf, worüber wir in obiger Literatur keine Angaben gefunden haben, und was auch

bei ohne Erfolg geimpften Gesunden unseres Wissens nicht beschrieben worden ist. Wir möchten schließlich noch auf ein bisher unbekanntes, zufällig entdecktes Phänomen hinweisen, nämlich daß man an den ausgebildeten Impfpusteln auch herzgesunder Erwachsener den Capillarpuls am Oberarm leicht sehen kann, wenn man die Haut genügend straff, aber nicht allzustark anspannt (Rostoski[60]).

VII. Diagnose.

Die Diagnose macht manchmal Schwierigkeiten, zumal die gleichzeitig herrschende Grippe im Beginne den Initialsymptomen der Variola ähnliche Erscheinungen machte. Nach Ausbruch des Exanthems war die Diagnose leichter, doch waren besonderes bei Fällen, die erst im Abkrustungsstadium eingeliefert wurden, die Abgrenzungen gegen Lues, ausgebreitetes Ekzem und schwere, mit krustösen Efflorescenzen einhergehende Scabies durchaus nicht immer leicht. Die Hauptschwierigkeit bietet die Differentialdiagnose zwischen Variola und Varicellen, die oft sehr schwer ist (Näheres bei Jochmann). Wir möchten mit ihm betonen, daß das klinische Bild dabei nicht immer allein entscheidend sein kann, insbesondere spricht es nicht unbedingt für Windpocken, wenn alle Entwicklungsstufen des Exanthems gleichzeitig vorhanden sind, da das ebenso bei Variolois öfter der Fall ist. Wir halfen uns, da uns der Kaninchenaugenversuch nicht zur Verfügung stand, mit dem Nachweis der Paschenschen Körperchen, die wir nie in einem einwandfreien Varicellenexanthem nachwiesen, aber auch nicht regelmäßig in allen Variolapusteln fanden, und schließen uns in unserem Endurteil Kossel[61]) an, der den Nachweis der Paschenschen Körperchen für die einfachste und schnellste Methode hält, zur Diagnose zu gelangen. Über den diagnostischen Wert des Blutbildes wurde schon oben gesprochen.

VIII. Therapie.

Die Behandlung der Variola ist noch immer eine rein symptomatische (Näheres siehe bei Jochmann), doch auch damit kann man den Schwerkranken viele Erleichterungen verschaffen. Gute, sorgsame Krankenpflege, Diät, Antipyretica, eventuell Narkotica, Excitantien, hydrotherapeutische Maßregeln waren unsere hauptsächlichsten Hilfsmittel. Letztere wandten wir an, wenn die Kranken über sehr starkes Spannungsgefühl in der Haut klagten und machten von ausgedehnten Einpuderungen Gebrauch, sowie die Pusteln anfingen zu nässen. Nach beendeter Eintrocknung wurde das erste Bad verabfolgt.

Injektionen von Rekonvaleszentenserum brachten uns keine Erfolge, Versuche mit Salvarsan unterblieben, nachdem Poljansky[62]) an 16 Kranken jegliche günstige Beeinflussung durch dieses Medikament vermißt hatte. Bei einigen Fällen von Sepsis hatten wiederholte intravenöse Injektionen von Dispargen guten Erfolg.

Auf eine ganz neue Basis stellte Finsen[63]) die schon seit dem 5. Jahrhundert bekannte, von den verschiedensten Völkern empirisch gefundene

Pockenbehandlung mit rotem Licht, indem er annahm, durch Fernhaltung der chemisch wirksamen Strahlen günstig auf die Erkrankung einzuwirken. Trotz vielfacher Nachprüfung ist man sich über den Wert dieses Verfahrens noch nicht einig geworden, und es gibt Autoren, die es als wertlos ablehnen, wie es auch glühende Verteidiger gefunden hat. Zu den letzteren gehört Würtzen[64]), auf dessen ganz ausführliche, objektive, auch den sehr interessanten historischen Teil dieser Frage würdigende Arbeit wir verweisen. Als Beispiel, wie schroff die Meinungen sich gegenüberstehen, seien nur Svendsen und Ricketts-Byles angeführt. Ersterer fand, daß es nicht zu einer Suppuration, Fieber und Ödemen kommt, daß das Vesikationsstadium direkt in das Rekonvaleszenzstadium übergeht und Narbenbildung vermieden würde. Letztere leugnen jedweden Nutzen der Rotlichtbehandlung. In neuester Zeit haben Jochmann, Mairinger und andere auch nichts Günstiges davon gesehen.

Wir gingen nun daran, dies umstrittene Verfahren zu erproben und richteten ein Zimmer mit drei Betten, dessen Tür auf einen verdunkelten Flur mündete, als „rotes Zimmer"*) ein. Die Fenster wurden mit dunkelrotem Pergamentpapier**) völlig verklebt, die Lüftung geschah während der Dunkelheit, die ärztliche Untersuchung entweder ohne künstliche Beleuchtung oder für ganz kurze Zeit mit einer elektrischen Taschenlampe. Eine Vorbedingung stellt Würtzen noch, die die Gebrauchsfähigkeit der Rotlichttherapie, auch wenn sie sehr nützlich wäre, erheblich einschränkt, daß nämlich „der vierte Krankheitstag der letzte sei, der gute Aussicht gibt". Wie aber von allen Beobachtern und auch von uns berichtet wird, gelangt bis zum 4. Krankheitstage nur ein Teil der Kranken zur Aufnahme, so daß das Verfahren nicht allen zugute kommen kann oder zu spät Anwendung findet.

Ehe wir unser Urteil zusammenfassen, möchten wir noch auf etwas hinweisen, was die Beurteilung aller therapeutischen Maßregeln bei Pocken sehr schwierig macht und sich auch besonders auf die Pinselungen mit Kaliumpermanganat (siehe unten) bezieht, nämlich daß es gar nicht selten Variolafälle gibt, bei denen auch ohne Behandlung ein eigentliches Suppurationsstadium fehlt, die Bläschen nur einen weißlich-grauen Schimmer annehmen und eintrocknen, und daß es vorkommt, daß ein ausgebreitetes Exanthem weniger Pigmentflecke und Narben hinterläßt als ein weniger

---

*) Als bestes Material für die Herstellung eines „roten Zimmers" empfahl uns F. Schanz Fenster aus sog. Rubinglas, doch war es damals nicht so schnell zu beschaffen.

**) Wir gewannen das rote Pergamentpapier in folgender Weise: Im deutschen Forschungsinstitut für Textilindustrie in Dresden wurden von Herrn Prof. Dr. Krais 12 verschiedene rote Farblösungen hergestellt, mit 10 Proz. Gelatine vermischt und dann auf Glasscheiben gegossen. Diese 12 roten Gläser wurden spektroskopisch untersucht und dabei festgestellt, daß die mit einer 1 Proz. Safranin G extra O-Lösung gefärbten Scheiben nur rotes Licht durchließen, so daß wir diese Farblösung zur Färbung des Pergamentpapiers benutzen konnten, ohne Gefahr zu laufen, daß noch andere Strahlen durchgelassen wurden. Die entsprechenden Versuche hierzu führten die Herren Prof. Dr. Krais und Sanitätsrat Dr. Schanz aus, wofür wir auch an dieser Stelle den Herren unseren verbindlichsten Dank aussprechen.

dichtes, daß sogar in schweren Fällen, wo man viel Pigment und Narben erwarten sollte, diese fast ganz ausbleiben können. Es ist demnach nötig, daß man, wenn es gilt, sich ein Urteil über ein noch umstrittenes Heilverfahren zu bilden, nicht nur eine ganze Reihe von Kranken damit behandelt, sondern es ist noch viel wichtiger, an vielen unbehandelten Fällen erst einmal den normalen Pockenverlauf in allen seinen Abarten kennen zu lernen. Dieser ist so wechselnd und oft so überraschend, daß die Bücherkenntnisse allein zu einem Endurteil nicht ausreichen.

Wir behandelten 11 Variolakranke (darunter 1 mit Var. haem., der am 8., und 2 mit Var. confl., die am 28. und 29. Krankheitstage an Sepsis starben) und 8 Fälle mit Variolois im roten Zimmer. Unter den 11 ersteren wurden einer am 3., 5 am 4. (darunter die beiden mit Var. confl.) und 2 am 5. Krankheitstag im papulösen, je einer am 5., 6. und 7. im eben beginnenden vesiculösen Stadium dem roten Licht ausgesetzt. Von den 8 Varioloisfällen kamen je 1 am 3. und 4., 4 am 5. Krankheitstage mit papulösen, je 1 am 5. und 7. mit eben beginnendem vesiculösen Exanthem in das rote Zimmer. Es verbleiben also noch immer 6 Variolakranke und 2 mit Variolois, die obiger Forderung von Würtzen gerecht werden, und es waren die Resultate unserer Therapie auch bei ihnen nicht besser als bei den übrigen Kranken. Wir sahen bei den 8 leichten Pockenfällen ebenso häufig wie sonst die Bläschen zu Pusteln werden, beobachteten auch einmal, daß sie nur perlgrau wurden und fanden einzelne Pigmentflecke von roter bis hellbrauner Farbe, einmal auch einige kleine Narben im Gesicht, auch die 11 Kranken mit Variola boten kein anderes Bild als die mit den üblichen Mitteln Behandelten. Bei allen wandelten sich die Bläschen in Pusteln um, bei allen blieben die Temperaturen zwischen 38,2 und 40,4° (außer bei zwei leichten, wo sie bald abfiel), bei allen blieben Pigmentflecke zurück, bei allen (außer 1 leichten) auch mehr oder weniger reichliche und tiefe Narben. Außerdem hatten 2 Kranke ein starkes Ödem des Gesichtes, 1 war benommen, 1 delirierte, 2 litten am Abscessen und 2 an Decubitus. 2 Fälle von Var. confl. gingen an Sepsis zugrunde. Der Geruch im roten Zimmer war wegen der Unmöglichkeit, tagsüber zu lüften, schlechter als im Saal, fast alle Kranke klagten über wechselnd starke psychische Beeinträchtigungen durch das dauernd rote Licht, doch erlebten wir keine „Exzitation", wie Courmont und Oleinikoff, und konnten stets die Patienten bis zur beendeten Eintrocknung im roten Zimmer halten.

Als Vorteile der Methode möchten wir mit Würtzen die mildernde Wirkung des roten Lichtes auf die im Beginn häufige, aber meist geringe Conjunctivitis und das Fehlen der Fliegen anführen. Gegen letztere kann man sich aber auch durch Gazeschleier vor den Fenstern völlig schützen.

Wir müssen nach unsern Erfahrungen die Rotlichtbehandlung der Pocken ablehnen, da sie bei uns weder einen Einfluß auf die Suppuration, noch auf das Fieber, noch auf Pigment- oder Narbenbildung oder die Mortalität hatte.

Schließlich kommen wir zur neuesten Therapie, zu der von Dreyer[65]) 1910 beschriebenen Hautpinselung mit Kaliumpermanganat, wobei er

von dem Gedanken ausgegangen war, „dadurch das Lichtfilter auf die Haut der Kranken zu verlegen“. Weiterhin sollte die desodorierende und desinfizierende Eigenschaft der Lösung zur Wirkung gelangen; eine spezifische Beeinflussung der Pocken war natürlich nicht zu erwarten. Er pinselte alle befallenen Körperteile am ersten und, falls nötig, auch am 2. Tage 3- bis 4mal täglich so lange, bis eine tiefbraune Verfärbung der Haut eintrat, und benutzte dazu eine gesättigte wäßrige Lösung von Kal. per.; später genügte ein einmaliger täglicher Anstrich. Seine Erfolge waren sehr gute. Die Eiterung und damit auch der Geruch sollen auf ein Minimum reduziert werden, und der Erfolg ist um so besser, je eher die Behandlung beginnt und bleibt auch dann nicht ganz aus, wenn die Therapie erst im pustulösen Stadium einsetzt. Selbst das Eiterungsfieber soll nicht die zu erwartende Höhe erreichen, die Zeit des Fiebers abgekürzt, die späteren Narben weniger breit sein und schneller verschwinden. Die Methode wurde mehrfach nachgeprüft und modifiziert, insbesondere wurde die Konzentration der Lösung schwächer gewählt, da die meisten Kranken über lästiges Hautbrennen nach der Einpinselung klagten. So benutzte Kulka[66]) eine nur 3 promillige Lösung, die Morawetz[67]), der eine 10proz. nahm, für unwirksam hielt. Gins[68]) gebrauchte das Kal. per. 2- bis 3proz., Becker[69]) 5proz. und Bender[70]) nahm anfangs eine gesättigte Lösungund blieb bei ihr, wenn es vertragen wurde, andernfalls wandte er eine 1,5proz. Lösung an. Weitere Berichte liegen von Justitz[71]), Hoppe-Seyler[72]), Jochmann und Leschke[73]) vor; letzterer behandelte ca. 50 Fälle mit Erfolg. Alle diese Autoren loben, der eine mehr, der andere weniger, die Methode und bestätigen Dreyers Angaben; einige beobachteten außerdem eine Linderung der Schmerzen und des Juckreizes. Gins, Leschke und Bender fanden sogar, daß durch die schnellere Pustelverschorfung das Rekonvaleszentenstadium verkürzt wurde. Letzterer bringt eine überzeugende Photographie, auf der man sieht, daß die behandelte Körperhälfte fast vollständig eingetrocknet ist, während die unbehandelte noch in Eintrocknung begriffen ist. Am vorsichtigsten spricht sich Morawetz aus, dessen Kranke über starkes Spannungsgefühl klagten, das durch den firnisartigen Überzug hervorgerufen wurde und betont ausdrücklich, daß die Wirkung auf die Narben sehr schwer zu beurteilen sei, da auch oft nach reichlichem Exanthem ohne Behandlung wenig Narben auftreten.

Wir benutzten wie Gins eine 2- bis 3proz., stets frisch bereitete Lösung, da die Kranken bei der konzentrierten über unangenehmes Brennen klagten. Es wurde täglich 2mal gepinselt, mindestens bis zur beginnenden Eintrocknung, und zwar stets nur die rechte Seite der Patienten, so daß wir die linke zum Vergleich hatten. Während Bender Varioloiskranke von der Behandlung ausschloß, bezogen wir sie absichtlich mit ein, denn auch bei diesen Kranken wandeln sich die Bläschen in Pusteln um, auch bleiben hier und da Pigmentflecke oder kleine Narben zurück, und die Methode kann hier ihren diesbezüglichen Wert genau so beweisen, wie bei den schweren Erkrankungen. Wir behandelten mit der Kal. per.-Pinselung 23 Fälle von Variolois, von denen 7 im papulösen, der Rest im

vesiculösen Stadium sich befand, und 19mal Variolakranke, wobei 5 ein papulöses, 12 ein vesiculöses und 2 ein eben beginnendes pustulöses Exanthem zeigten.

Unsere Erfolge sind bei weitem nicht so gut als die der übrigen Autoren. Schon bei der Variolois blieb die Pustelbildung durchaus nicht immer aus, und wo es der Fall war, fehlte sie auch auf der unbehandelten Seite; ebenso verhielt es sich mit dem Pigment und der Narbenbildung. Auch bei der Variola waren die Verhältnisse nicht anders; wenn einmal keine Vereiterung der Bläschen eintrat, so geschah das auf beiden Körperhälften gleichmäßig, ein Unterschied in Pigment-, oder Narbenbildung wurde zwischen rechts und links niemals festgestellt. Eine Beeinflussung des Eiterfiebers fanden wir nicht, auch nicht bei den frühzeitig Behandelten, ebensowenig eine deutliche Linderung der Schmerzen oder des Juckreizes. Im pustulösen Stadium starben zwei Kranke.

Fragen wir nach der Ursache unseres abweichenden Ergebnisses, so wäre es möglich, daß wir bessere Erfolge gehabt hätten, wenn wir in den ersten zwei Tagen noch häufiger (wie Dreyer) und anfangs mit einer stärker konzentrierten Lösung (wie Bender) gearbeitet hätten. Auch wäre es vielleicht günstiger gewesen, die Pinselungen stets bis zur Abkrustung fortzusetzen. Dies wäre bei Gelegenheit noch nachzuprüfen, doch möchten wir nach unseren Erfahrungen vor einer Überschätzung der Kaliumpermanganat-Behandlung der Variola warnen.

X. Die Pachymeningitis haemorrhagica interna im Kindesalter.

Von

Oscar Rosenberg - Berlin.

Literatur.

Arndt, Über den Hydrocephalus externus. Virchows Arch. **52**. 1872.
d'Astros, Les Hydrocéphalies. Paris 1898.
Barthez et Rilliet, Mémoires sur les Hémorrhagies de la grande Cavité de l'Arachnoïde chez les enfants. Gaz. méd. **10**. 1842. Nr. 46.
— Handbuch der Kinderkrankheiten. **2**. 1855.
Beneke, Über Tentoriumzerreißungen bei der Geburt sowie die Bedeutung der Duraspannung für chronische Gehirnerkrankungen. Münchner med. Wochenschr. 1910. S. 2125.
Berard, Hydrocéphale chronique ayant son siège dans la Cavité de l'Arachnoïde. Éspace anormal entre cette dernière Membrane et la Pie-Mère. Gaz. méd. **2**. 1834. Nr. 35.
Berger, Zur Ätiologie und Pathogenese der Pachymeningitis interna chronica. Inaug.-Diss. Erlangen 1890.
Bernheim-Karrer, Zur Diagnose subarachnoidaler Blutungen beim Neugeborenen. Monatsschr. f. Kinderheilk. 1917. S. 308.
Birch-Hirschfeld, Lehrbuch der pathologischen Anatomie. 1885.
Blühdorn, Meningitis serosa und verwandte Zustände im Kindesalter. Deutsche med. Wochenschr. 1912. S. 2388.
Bokay, Beiträge zur Kenntnis des kongenitalen Hydrocephalus externus. Jahrb. f. Kinderheilk. **49**. 1899.
— Beiträge zur Frage des Hydrocephalus externus congenitus im Anschluß an zwei Fälle. Jahrb. f. Kinderheilk. **73**. 1911.
— Über den Wert der symptomatischen Lumbalpunktion bei der Behandlung des Hydrocephalus chronicus internus bei Kindern. Jahrb. f. Kinderheilk. Neue Folge. **57**. 1903.
Boeckmann, Ein Beitrag zur Ätiologie der Pachymeningitis haemorrhagica interna. Virchows Arch. **214**. 1913. S. 380.
Bucholz, Beiträge zur Kenntnis der Pachymeningitis interna. Inaug.-Diss. Leipzig 1901.
Castens: Beiträge zur pathologischen Anatomie und Statistik der Syphilis congen. Inaug.-Diss. Kiel 1898.
Chiari, Zur Kenntnis der Pachymeningitis tuberculosa interna bei Meningitis tuberculosa. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Festschrift 1908.
Doehle, Über chronische Pachymeningitis bei Kindern und ihre forensische Bedeutung. Verhandl. d. X. intern. med. Kongr. V. Abt. XVII. 1890.
Dohrs, Ein Fall von Pachymeningitis haemorrhagica interna mit doppelseitigem großen Hämatom. Inaug.-Diss. Göttingen 1890.

Fahr, Histologische Beiträge zur Frage der Pachymeningitis haemorrhagica interna. Zentralbl. f. allg. path. Anat. 23. 1912. S. 981.

Finkelstein, Demonstration eines Falles von Pachymeningitis haemorrhagica interna. Gesellsch. d. Charité-Ärzte. 25. Juni 1903.

— Lehrbuch der Säuglingskrankheiten.

— Über Pachymeningitis haemorrhagica interna. Demonstration im Verein für Kinderheilkunde. Deutsche med. Wochenschr. 1911. S. 713.

Freund, Zur Therapie des Hydrocephalus; zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der Pachymeningitis haemorrhagica im Säuglingsalter. Monatsschr. f. Kinderheilk. 1908. 7, 10.

Fürstner, Zur Genese und Symptomatologie der Pachymeningitis haemorrhagica. Arch. f. Psychiatrie. 8. 1878.

Gerber, Zur Genese der Pachymeningitis haemorrhagica. Inaug.-Diss. Freiburg 1892.

Göppert, Drei Fälle von Pachymeningitis haemorrhagica mit Hydrocephalus externus. Jahrb. f. Kinderheilk. 61. 1905.

Gowers, Handbuch der Nervenkrankheiten. 2. Bonn 1892.

v. Graefe, zitiert nach Huguenin.

Gundobin, Die Besonderheiten des Kindesalters. Berlin 1912.

Hada, Über die Gehirnkomplikationen des Keuchhustens mit besonderer Berücksichtigung der Pachymeningitis productiva interna. Virchows Arch. 214. 1913.

Hahn, Klinischer Beitrag zur Lehre von der Pachymeningitis haemorrhagica interna im frühen Kindesalter. Deutsche med. Wochenschr. 33. 1911.

Henoch, Vorlesungen. Berlin 1899.

— Pachymeningitis und Meningoencephalitis traumatica. Charité-Annalen 1890.

— Über Schädellücken im frühen Kindesalter. Berliner klin. Wochenschr. 29. 1888.

Herter, Hemorrhagie internal Pachymeningitis in Children. Amer. Journ. of Med. Sc. August 1898. S. 202.

Heubner, Hydrocephalus. Eulenburgs Realenzyklopädie. 5. 1908.

— Pachymeningitis haemorrhagica bei hereditärer Syphilis. Virchows Arch. 84. 1881.

— Lehrbuch der Kinderheilkunde. 3. Aufl.

Hirschberg, J., Geheilte Stauungspapillen. Zentralbl. f. Augenheilk. 1884. S. 145 bis 146.

Huguenin, Der chronische Hydrocephalus im Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie von Ziemssen. 2. Aufl. 1878.

Jores, Über die Beziehungen primärer subduraler Blutungen zur Pachymeningitis haemorrhagica. Verhandl. d. Deutschen path. Gesellsch. I. 1898.

Jores-Laurent, Zur Histologie und Histogenese der Pachymeningitis haemorrhagica. Zieglers Beitr. 29. 1901.

Kasemeyer, Posttraumatische Pachymeningitis. Deutsche med. Wochenschr. 1912. S. 2020.

Key-Retzius, Studien über die Anatomie des Nervensystems und des Bindegewebes. Stockholm 1875.

Knöpfelmacher, Ein Fall von Pachymeningitis im Säuglingsalter. Münchner med. Wochenschr. 1919. S. 1483.

König, Über Pachymeningitis haemorrhagica interna. Inaug.-Diss. Berlin 1882.

Kluck, Ein Fall von vereitertem Haematoma durae matris. Inaug.-Diss. Greifswald 1890.

Kowitz, Intrakranielle Blutungen und Pachymeningitis haemorrhagica chronica interna bei Neugeborenen und Säuglingen. Inaug.-Diss. Kiel 1914.

Kremianski, Über die Pachymeningitis haemorrhagica interna bei Menschen und Hunden. Virchows Arch. 42. 1868.

Krücke, Ein Fall von eitrig entzündlicher Pachymeningitis haemorrhagica bei Diphtherie. Inaug.-Diss. Kiel 1902.

Kundrat, Über die intermeningealen Blutungen Neugeborener. Wiener klin. Wochenschr. 3. 1890. S. 887.

Laborde, Über die Entstehung der Blutcysten in der Arachnoidea. Schmidts Jahrbücher. **133**. 1867.
Lade, Pachymeningitis haemorrhagica interna (Hygroma durae matris) kompliziert mit diffuser Sklerose. Monatsschr. f. Kinderheilk. 1919. **15**. S. 290.
Lafora, Über umschriebene bindegewebige Verdickungen an der inneren Fläche der Dura mater bei Pachymeningitis haemorrhagica interna. Virchows Arch. **210**. 1912.
Lancereaux, Les Hémorrhagies méningées considérées principalement dans leurs rapports avec les Néomembranes de la dure-mère cranieuse. Arch. génér. de méd. **20**. 1862.
Laurent, Zur Histogenese der Pachymeningitis haemorrhagica interna. Inaug.-Diss. Bonn 1898.
Legendre, Klinische und anatomisch-pathologische Untersuchungen über die wichtigsten Krankheiten des kindlichen Alters. 1847.
Lewin, Über die Wirkung des Alkoholismus auf den tierischen Organismus. Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1871. S. 593.
Marchand, Die Störungen der Blutverteilung. Handb. d. allg. Path. von Krehl und Marchand. **2**. 1. Abt.
Melnikow-Raswedenkow, Histologische Untersuchungen über den normalen Bau der Dura und über Pachymeningitis interna. Zieglers Beitr. z. path. Anat. **28**. 1900.
Mettenheimer, Pachyleptomeningitis chronica. Journ. f. Kinderheilk. **50**. 1868.
Misch, Zwei Fälle von Pachymeningitis haemorrhagica interna. Jahrb. f. Kinderheilk. **62**. 1905.
Moses, Pachymeningitis haemorrhagica interna chronica. Jahrb. f. Kinderheilk. Neue Folge. 1873. Nr. 6.
Nassau, Blutungsbereitschaft beim diphtherischen Schnupfen der Säuglinge. Zeitschr. f. Kinderheilk. **22**. 1919.
Neudörfer, Hydrocephalus externus chronicus. Wiener Zeitschr. 1857.
Neumann, Über Pachymeningitis bei der chronischen Alkoholvergiftung. Inaug.-Diss. Königsberg 1869.
Oppenheim, Lehrbuch der Nervenkrankheiten. Berlin 1905.
Oppolzer, Beiträge zur Pathologie der konstitutionellen Syphilis. Wiener med. Wochenschr. 1860. S. 116.
Orth, Pathologisch-anatomische Diagnostik. 8. Aufl. 1917.
Paulicki, Pachymeningitis haemorrhagica. Jahrb. f. Kinderheilk. Neue Folge. 2.
Politzer, Zur speziellen Nosologie, Diagnostik und Therapie der Gehirnkrankheiten des Kindes: 3. Pachymeningitis und Hämatom. Jahrb. f. Kinderheilk. **6**. 1863.
Poulet, Ein Fall von Pachymeningitis haemorrhagica interna productiva mit einer Kalottenbildung über beiden Großhirnhemisphären. Inaug.-Diss. Zürich 1902.
Reimer, Kasuistische und pathologisch-anatomische Mitteilungen. Jahrb. f. Kinderheilk. **10**. 1876.
Richter, Das Hygrom der Dura mater. Inaug.-Diss. Gießen 1899.
Rietschel, Demonstration eines Falles von Pachymeningitis haemorrhagica interna. Deutsche med. Wochenschr. 1912. S. 1012.
Rindfleisch, Lehrbuch der pathologischen Gewebelehre usw. V. Aufl. Leipzig 1878.
Rosenberg, Die Pachymeningitis haemorrhagica interna im Säuglingsalter. Berliner klin. Wochenschr. 1913. Nr. 49.
— Komplette peripherische Facialislähmung bei einem Säugling. Deutsche med. Wochenschr. 1913. Nr. 23. S. 1121.
Rößle, Zur Systematik der Pachymeningitiden. Zentralbl. f. allg. Path. 1909. S. 1043.
Roth, Zur Genese und Ätiologie der Pachymeningitis haemorrhagica interna. Berliner klin. Wochenschr. 1920. Nr. 8. S. 175.

Rubesch, Über Pachymeningitis interna exsudativa chronica congenita mit hochgradiger Hemmung der Großhirnentwicklung. Verhandl. d. Deutsch. path. Ges. Jena 1904.

Sachs, Lehrbuch der Nervenkrankheiten des Kindesalters.

Salomon, Über den Zusammenhang zwischen Pachymeningitis interna chronica und Atrophie bei Säuglingen. Inaug.-Diss. Kiel 1897.

Schindler, Ein Fall von Meningocele spuria traumatica kombiniert mit Pachymeningitis haemorrhagica interna. Inaug.-Diss. Berlin 1912.

Schleiffarth, Über die Entzündung der serösen Organbedeckungen und der Gehirnhaut. Virchows Arch. **129**. 1892.

Schmincke, Beitrag zur Kenntnis der Pachymeningitis hämorrhagica interna bei Lues congenita. Zeitschr. f. Kinderheilk. **19**. 1919.

Schottmüller, Pachymeningitis interna infectiosa acuta und Meningismus. Münchner med. Wochenschr. 1910. S. 1984.

Schultze, Die Krankheiten der Hirnhäute und die Hydrocephalie. Nothnagels Handbuch der Path. u. Therap. 1901.

Schwartz, Zur Ätiologie der Pachymeningitis haemorrhagica interna im Säuglingsalter. Chicago 1915. Referat. Jahrb. f. Kinderheilk. 1916.

Seitz, Über die Bedeutung intracranieller Blutungen bei Neugeborenen. Münch. med. Wochenschr. 1910. S. 2442.

— Über die Genese intracranieller Blutungen bei Neugeborenen. Zentralbl. f. Gynäk. **36**. 1912. S. 1.

Seligmann, Bakteriologische Befunde und Beobachtungen bei Säuglingsgrippe. Zentralbl. f. Bakteriol. **50**. 1911. **54**. 1912.

Sperling, Über Experimente zur Frage über Pachymeningitis haemorrhagica. Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1871. Nr. 29.

Steiner und Neureuther, Pädiatrische Mitteilungen aus dem Franz-Joseph-Kinderspital in Prag. Prager Vierteljahrsschr. **78/79**. 1863.

Steffen, Über einige seltene Formen von Krankheiten des Gehirns und der Hirnhäute. Jahrb. f. Kinderheilk. Neue Folge. **1**. 1868.

— Die Krankheiten des Gehirns im Kindesalter. Gerhards Handbuch. 1880.

Tugendreich, Ein Fall von Meningo-Encephalitis heredo-syphilitica unter dem Bilde eines Hydrocephalus externus. Jahrb. f. Kinderheilk. **58**. 1903.

Uhthoff, Die Augenveränderungen bei den Erkrankungen der Hirnhäute. Graefe-Saemisch, Handb. d. ges. Augenheilk. 1911.

Virchow, Das Hämatom der Dura mater. Verhandl. d. physik.-med. Gesellsch. Würzburg 1857.

van Vleuten, Über Pachymeningitis haemorrhagica. Inaug.-Diss. Bonn 1898.

Wagner, Über das Hämatom der Dura mater. Jahrb. f. Kinderheilk. Neue Folge. **1**. 1868.

Weber, Über das Hämatom der Dura mater. Arch. f. Heilk. 1860.

Weinlechner, Über die im Kindesalter vorkommenden subcutanen Schädelfissuren und die damit zusammenhängenden Schädellücken mit anliegendem Gehirn und falschen Meningocelen. Jahrb. f. Kinderheilk. **18**. 1882.

Weyhe, Über die Häufigkeit von Hämorrhagien im Schädel und Schädelinhalt bei Säuglingen. Inaug.-Diss. Kiel 1889.

Wieland, Pachymeningitis haemorrhagica interna. Schweizer med. Wochenschr. **50**. S. 779. 1920 (Demonstration).

Wohlwill, Über Pachymeningitis haemorrhagica interna. Virchows Arch. **214**. 1913. S. 388.

— Über Pachymeningitis haemorrhagica interna. Berliner klin. Wochenschr. 1913. Nr. 33.

Wrany und Neureuther, Kasuistische Mitteilungen über Fractura cranii sanata (Pachymeningitis interna chronica). Österr. Jahrb. f. Pädiatrie. 1872. Nr. 3.

Ziegler, Lehrbuch der allgemeinen und speziellen pathologischen Anatomie. 11. Auflage.

Einleitung.

Die Pachymeningitis haemorrhagica interna*) im Kindesalter hat das Schicksal mancher wissenschaftlichen Errungenschaft gehabt: nachdem die interessante Krankheit in den 30er und 40er Jahren des vorigen Jahrhunderts zuerst durch die Franzosen Bérard, Legendre, Barthez und Rilliet unter dem Namen „Kystes séreux de l'Arachnoïde“ vortreffliche Schilderungen erfahren hatte, war sie jahrzehntelang fast ganz in Vergessenheit geraten. Nur spärliche kasuistische Mitteilungen in der deutschen und ausländischen Literatur jener Zeit zeugen davon, daß sie nicht völlig aus dem Gedächtnis der Kinderärzte entschwunden war, wurde ihr doch in den Lehrbüchern der Pädiatrie entweder gar kein oder nur ein ganz becheidenes Plätzchen eingeräumt. Beachtet und erforscht wurde die Pachymeningitis haemorrhagica interna dagegen stets mit besonderem Interesse von pathologischen Anatomen, Psychiatern und Gerichtssachverständigen, und ihnen verdanken wir auch zahlreiche wichtige Aufschlüsse über das Wesen der Erkrankung. Trotzdem können wir nicht behaupten, aus allen ihren Arbeiten unzweideutige und erschöpfende Kenntnisse über die pathologische Anatomie, die Pathogenese und Ätiologie der Krankheit erlangt zu haben. Hypothese steht noch gegen Hypothese und Deutung gegen Deutung. Schlimmer noch ist es mit der Klinik der Pachymeningitis haemorrhagica interna beim Erwachsenen bestellt. Sie wird gewöhnlich erst auf dem Sektionstisch diagnostiziert.

Anders verhält es sich mit der kindlichen Form. Das klinische Bild besonders im Säuglingsalter ist uns heute ausgeprägt in scharfen Umrissen geläufig. Dagegen werden wir uns bei der Besprechung der pathologischen Anatomie, der Pathogenese und Ätiologie oft auf die Forschungen der Pathologen stützen und bei unserer Darstellung des öfteren auf die Analogien mit der Pachymeningitis haemorrhagica interna der Erwachsenen zurückgreifen müssen. —

Seitdem Finkelstein im Jahre 1911 zum ersten Male auf die große Häufigkeit der Erkrankung hingewiesen hat, mehren sich die Beobachtungen der Kinderärzte. In einem Vortrage auf der Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte in Wien 1913 habe ich an der Hand von 38 Fällen, die im Waisenhaus und Kinderasyl der Stadt Berlin in den letzten Jahren zur Beobachtung gekommen waren, über die Fortschritte auf diesem Gebiet berichtet. Die damals angekündigte ausführliche Bearbeitung wurde durch den Ausbruch des Krieges verhindert. In der Zwischenzeit hat sich die Zahl der Beobachtungen noch wesentlich erhöht, und so kann sich die Darstellung des Gesamtbildes der Krankheit, die in folgendem unternommen werden soll, auf ein noch umfangreicheres Material als damals stützen.

Dieses Krankenmaterial gehört zum weitaus größten Teil dem Säuglingsalter an. Nach dieser Zeit kommt die Affektion wesentlich

*) Pachymeningitis interna chronica, Pachymeningitis interna productiva, Hämatom der Dura mater.

seltener vor. Diese Tatsache beruht nicht auf einem Zufall. Sie ist nicht etwa dem einseitigen Kindermaterial der Waisenanstalten zuzuschreiben, vielmehr findet sie ihre Begründung in den Besonderheiten der frühesten Kindheit. Das erste Lebensjahr ist fast ausschließlich der Schauplatz derjenigen pathologischen Vorgänge, denen bei der Entstehung der Pachymeningitis haemorrhagica interna die Bedeutung der krankheitbedingenden Faktoren zukommt.

Die Zeichnung des Krankheitsbildes wird in erster Reihe den Kliniker zu Worte kommen lassen. Da diesem aber auch neue Erkenntnisse des pathologisch-anatomischen Geschehens zur Seite stehen, wird er häufig die Beziehungen zwischen anatomischer Grundlage und klinischer Erscheinungsform berühren können. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, zunächst in möglichster Kürze die pathologische Anatomie der Pachymeningitis haemorrhagica interna zu skizzieren.

Pathologische Anatomie und Pathogenese.

Der Namen sowie die klassische Darstellung der pathologischen Anatomie der Pachymeningitis haemorrhagica interna stammt von Virchow. Er verwarf zunächst die ältere Auffassung, die die Erkrankung aus einer Hämorrhagie hervorgehen ließ und in den hypothetischen Arachnoidealsack verlegte, und kennzeichnete, indem er eine scharfe Trennung zwischen Dura und Pia mater zog, das „Hämatom der Dura mater“ als eine entzündlich-hämorrhagische Affektion der Pachymeninx. Ihre Merkmale bestehen in sehr feinen, oft nur mit größter Mühe und nur bei der Abschabung der Oberfläche wahrnehmbaren fibrinösen Lagen, welche in mehr oder weniger Ausdehnung die innere Fläche der Dura mater bedecken. Die Fibrinausscheidung erfährt bald eine bindegewebige Umwandlung, und durch Wiederholung der entzündlichen Exsudation bilden sich dann die weiteren Schichten und neuen Lagen. Zwischen diese Lagen erfolgen schon sehr frühzeitig Blutungen, nach deren Resorption Pigment zurückbleibt. Die neugebildeten Membranen bestehen aus zahlreichen voneinander lösbaren, feinsten Schichten, die auf ihrer Flächenansicht kernreiches, bindegewebiges Stroma zeigen, das von einem Netzwerk neugebildeter Gefäße mit weitem Lumen und starker Blutfüllung durchzogen ist. Aus diesen neugebildeten Gefäßen erfolgen die Blutungen zwischen die auseinandergedrängten Schichten der neugebildeten entzündlichen Membranen.

Virchows Lehre hat im Laufe der Jahre manche Gegnerschaft erfahren. So ist vor allem der fibrinöse Charakter der entzündlichen Ausscheidung angezweifelt worden. Kremianski, Rindfleisch, Ziegler, Birch-Hirschfeld, Kluck, Schleiffarth hielten die neugebildete Membran für das Produkt einer hyperplastischen progressiven Entzündung, die sich in einer Wucherung von Bestandteilen der Dura mater, vor allem der inneren Capillarschicht äußerte. Aber mangels entzündlicher Elemente in der neuentstandenen Membran hielt auch

diese Auffassung vom entzündlichen Charakter der Neubildung der späteren Kritik nicht stand. van Vleuten, Jores, Laurent, Fahr lehnten für bestimmte Formen der idiopathischen Pachymeningitis haemorrhagica interna die entzündliche Genese ab und verlegten den Beginn der Krankheit in die subendotheliale Capillarschicht der Dura mater, aus der die neugebildeten Membranen durch einen eigenartigen Wucherungsprozeß hervorgehen. Damit räumten sie der Erkrankung eine Stellung ein, die in der menschlichen Pathologie keine Parallele besitzt, und stellten sich damit in einen Gegensatz zu Virchow, der die Duraveränderung als eine der Entzündung der serösen Häute analoge Erkrankung ansprach. Jedoch bei aller Verschiedenheit in der Auffassung über die Art und Weise der Entstehung betonten alle Untersucher übereinstimmend den progressiven, mit Nachschüben von Neomembranen und Blutungen einhergehenden Verlauf der Krankheit.

Trotz dieser durch Virchow angebahnten neuen Einblicke in das dunkle Wesen der Erkrankung hörte man jedoch nicht auf, immer wieder das Trauma und die mit ihm im Zusammenhang stehende subdurale Hämorrhagie als auslösende Ursache der Pachymeningitis haemorrhagica interna anzuschuldigen (Huguenin, Wrany und Neureutter, Bucholz) Die Diskussion über die traumatische Ätiologie erhielt noch einen neuen Impuls durch die Veröffentlichungen von Doehle und Weihe. Sie fanden, daß von allen bis zum Alter von 10 Jahren gestorbenen Kindern 17,8 Proz., aller im ersten Lebensjahr gestorbenen Kinder 27,2 Proz. pachymeningitische Veränderungen aufwiesen, und führten die Entstehung der Pachymeningitis auf ein Geburtstrauma zurück. Die Blutungen in die Dura seien das Primäre, sie gäben die Anregung zur entzündlichen Neubildung, es komme nicht zu einer einfachen Resorption des Blutgerinnsels, sondern es schließe sich an die Blutung die in der Umgebung sich ausbreitende chronische Pachymeningitis an. Schon kurz nach erfolgtem Trauma fände man die Blutung gleichsam übersponnen und durchwachsen von der neugebildeten Membran, in deren Mitte ein sich etwas erhebendes derbes, trockenes, braunrotes Gerinnsel lagere. Das Material des Kieler Instituts hat Kowitz ergänzt, indem er bei 3875 Kindern im Alter von 8 Tagen bis zu 2 Jahren 150 mal (d.h. 3,9 Proz.) pachymeningitische Veränderungen feststellte. Die Häufigkeit nahm mit zunehmendem Alter ab: 26,6 Proz. bei Neugeborenen, 14,7 Proz. im ersten Vierteljahr, 10 Proz. bis zum vollendeten ersten und 9,4 Proz. im zweiten Jahre. Er schloß aus der mit steigendem Alter fallenden Häufigkeit der Erkrankung, daß das Geburtstrauma der erste Anstoß zur Entstehung der Pachymeningitis haemorrhagica interna der Kinder sei.

Eine Bestätigung dieser Anschauung glaubte man in älteren experimentellen Untersuchungen zu sehen, die sich mit der Frage beschäftigten, ob eine Blutung in die Dura Pachymeningitis zustande bringen könnte. So war es Laborde an Katzen und Hunden gelungen, durch mechanische Verletzungen der Dura mater Blutungen zu erzeugen. Nach 24 Stunden zeigten sich bei der Organisation des Blutgerinnsels zarte,

durchscheinende, zusammenhängende Häutchen, die bereits neugebildete Blutgefäße enthielten. Sperling spritzte Kaninchen frisches und defibriniertes Blut zwischen Dura und Arachnoidealsack. Das frische Blut wurde innerhalb 3 Wochen auf der Innenfläche der Dura organisiert. Die bei der Organisation gewonnenen Membranen stimmten völlig mit den pachymeningitischen gefäßreichen Membranen überein. Deren Bildung entstand durch bindegewebige Umwandlung des Fibrins, denn defibriniertes Blut bewirkte keine Spur von Membranbildung. Das Blut wurde vielmehr resorbiert. Van Vleuten kam ebenfalls im Tierversuch zu dem Resultat, daß bei der Organisation einer experimentell erzeugten Blutung der echten Pachymeningitis haemorrhagica interna analoge Membranen entstehen. Diese Membranen hätten jedoch im Gegensatz zur idiopathischen Pachymeningitis haemorrhagica interna nicht die Neigung zu progressivem Fortschritten, sondern sie würden lokal in eine Narbe umgewandelt. Der Prozeß sei also regressiv. Die traumatische Pachymeningitis ist mithin hervorgegangen aus dem physiologischen Bestreben der Dura, einen toten Körper, der in ihrem Bereiche liegt, auszuscheiden, während die idiopathische Pachymeningitis haemorrhagica interna ein primärer pathologischer Vorgang ist, der seinen Sitz in der Capillarschicht, vielleicht auch in den Gefäßen der Dura mater selbst hat (Laurent). Das Blutkoagulum auf der Innenfläche der Dura übt nach Jores keinen entzündungserregenden Reiz auf die Dura aus, und die neuen Gefäßbildungen haben entgegen der Ansicht von König nicht ein Weiterfortschreiten des Prozesses zur Folge. Jores hat auch gewisse, immer wiederkehrende Unterscheidungsmerkmale zwischen traumatischer und idiopathischer Membran, die sich im übrigen, äußerlich betrachtet, ähnlich sind, festgestellt: Die pachymeningitischen Membranen besitzen einen viel größeren Gefäßreichtum, außerdem sind die Capillaren der traumatischen Membran enger und feiner und treten weniger deutlich hervor, als die in der spontan entstehenden. Jores und Laurent unterschieden daher drei Entstehungsarten der Pachymeningitis haemorrhagica interna:

„1. Eine primär aus der Blutung hervorgehende Pachymeningitis haemorrhagica interna. Sie ist regressiv. Das Endresultat ist eine fibröse Verdickung der Dura mater.

2. Das Primäre ist ein fibrinöses oder fibrinös-hämorrhagisches Exsudat auf der Dura. Der exsudative Prozeß kann progressiv sein oder in einer membranösen Verdickung der Dura seinen Abschluß finden.

3. Das Primäre ist eine aus der Capillarschicht der Dura hervorgehende eigentümliche Wucherung sehr gefäßreicher Membranen, die sekundär zu Blutungen Anlaß geben (Haematoma durae matris). Der Prozeß ist progressiv, oder er kann sich auf einer niedrigen Stufe halten. Ein fibrinös-hämorrhagischer Belag kann im Beginn vorhanden sein.“

Es ist nicht klar ersichtlich, aus welchem Grunde Jores diese Dreiteilung traf und seine bessere Unterscheidung einer regressiven

und einer progressiven Form fallen ließ. Aus klinischen Gesichtspunkten und, wie wir noch sehen werden, aus anatomischen Gründen bekennen wir uns mit Schultze, Finkelstein zu Jores' ursprünglicher Einteilung in zwei Gruppen und unterscheiden:

1. eine traumatische regressive, aus Blutungen hervorgegangene Form,

2. eine idiopathische progressive, aus einer Wucherung der subendothelialen Capillarschicht der Dura entstandene Form der Pachymeningitis haemorrhagica interna. (An diesem Prozeß ist nach Melnikow-Raswedenkow, Fahr, Rößle auch das Endothel der Dura mater beteiligt.)

Ad 1. Die bei der Geburt entstandenen subduralen Blutungen betreffen nach Kundrat, Seitz, Beneke vorwiegend das Gebiet des Tentorium cerebelli, viel seltener die Basis cranii und das Duragewölbe. Sie kommen durch den Geburtsmechanismus beim Durchtritt des Kopfes zustande. Infolge von Einreißungen der Dura mater oberhalb und unterhalb des Tentoriums, besonders in der hinteren Schädelgrube, finden Blutaustritte unter die Dura statt.

Dies ist aber gerade die Gegend, die von der idiopathischen Pachymeningitis haemorrhagica interna freigelassen wird. Diese befällt symmetrisch die Konvexität des Schädeldaches sowie die vordere und mittlere Schädelgrube.

Natürlich kommen an allen Stellen der Durainnenfläche in Organisation befindliche Blutungen in Gestalt von feinen zarten Häutchen vor. Sie nehmen bisweilen sogar einen größeren Umfang an, entsprechen unter Umständen der Ausdehnung des größeren Teiles einer Schädelschuppe, aber es läßt sich immer der umschriebene Charakter der Neubildung nachweisen. Die idiopathische Pachymeningitis haemorrhagica interna ist dagegen immer an entsprechenden Stellen beider Schädelhälften — wenn auch nicht immer mit der gleichen Intensität — ausgebreitet. Ja, es ließen sich sogar einmal an demselben Fall beide Formen: eine ausgebildete Pachymeningitis haemorrhagica interna mit typischem Sitz und unabhängig von ihr eine Anzahl frischer Petechien in der hinteren Schädelgrube und auf der Pia mater nachweisen. Spricht mithin schon die symmetrische Lokalisation des Prozesses gegen die traumatische Ätiologie, so konnte an dem Operationsmaterial von Fedor Krause am Augusta-Hospital zu Berlin der Beweis erbracht werden, daß in keinem der 57 Fälle von Trepanierten, über die Boeckmann berichtet, aus Durablutungen Pachymeningitis haemorrhagica interna entstanden war, obwohl genügend lange Zeit für die Entwicklung einer solchen zur Verfügung stand. Wir haben keinen Grund anzunehmen, daß bei Neugeborenen die Resorption der Blutungen andere Wege gehen sollte. Zwar bestehen, wie Melnikow-Raswedenkow in Übereinstimmung mit Key-Retzius nachgewiesen hat, gewisse Unterschiede im Bau der innersten Schicht der Dura mater zwischen Kind und Erwachsenen. Aber es ist nicht erwiesen, daß die elastischen Fasern in der innersten

Schicht der Dura, die im Kindesalter fehlen, irgendeinen Einfluß auf die Bildung der Membranen und die Umstände, unter denen sie zustande kommt, ausüben.

Außer den geburtstraumatischen werden aber im Kindesalter auch noch andere traumatische Blutungen als Ausgangspunkt einer Pachymeningitis haemorrhagica interna angeschuldigt. Aber diese sind wie beim Erwachsenen nicht als Ursache, sondern als Wirkung einer bereits bestehenden Erkrankung anzusehen.

Als eine seltene Folgeerscheinung eines solchen Traumas interessiert uns die Meningocele spuria traumatica. Diese scheint gern einmal mit einer Pachymeningitis haemorrhagica interna vergesellschaftet zu sein (Weinlechner, Henoch). Schindler hat einen hierher gehörigen Fall aus dem Waisenhaus und Kinderasyl beschrieben. Er nimmt an, daß die Pachymeningitis wahrscheinlich aus einer anläßlich eines Traumas entstandenen Blutung hervorgegangen ist. Die durch den pachymeningitischen Erguß bewirkte Drucksteigerung innerhalb des Schädels hätte zur Bildung der Meningocele geführt. Ob bei der Fissur des Schädeldaches eine subdurale Blutung eingetreten war, ist nicht erwiesen. Andrerseits halte ich es für wahrscheinlicher, daß zu der Zeit, wo eine frische Pachymeningitis den Erguß und damit den erhöhten Innendruck erzeugt haben könnte, auch schon die Heilung der Knochenläsion recht vorgeschritten war. Es erscheint mir daher plausibler, anzunehmen, daß die Meningocele ihre Entstehung einer im Moment des Traumas bereits vorhandenen Pachymeningitis zu verdanken hatte. So konnte schon vom Augenblick der Schädelläsion an der erhöhte intrakranielle Druck auf die Fissur einwirken. Nimmt man hinzu, daß durch die Pachymeningitis die Blutzirkulation in der Dura mater gestört war, daß ferner hierdurch wohl auch die knochenbildende Eigenschaft der noch der Tabula interna anhaftenden Dura („inneres Periost") gelitten hatte, so wären die Bedingungen für das Zustandekommen einer Druckatrophie an der Stelle der Knochenläsion gegeben. Nach alledem haben wir manche Fälle von Meningocele spuria traumatica als zufällige Nebenwirkung einer Pachymeningitis aufzufassen. Ihre Anwesenheit hat dem späteren Trauma erst den fatalen Ausgang in eine Meningocele spuria traumatica ermöglicht.

Über die Blutungen auf Grund hämorrhagischer Diathese siehe Ätiologie S. 625.

Ad 2. Eins der wichtigsten Merkmale der idiopathischen Pachymeningitis haemorrhagica interna ist, wie erwähnt, ihre Lokalisation. Sie ist eine gesetzmäßige. Sie beginnt gewöhnlich zu beiden Seiten der Falx auf der Höhe der Scheitelbeine. Von hier aus setzen sich dann die Membranen weiter nach allen Seiten fort. Nur der oberste Rand der Falx und der freie Rand des Tentorium cerebelli sind bisweilen noch von den zarten Ausläufern der Neubildung befallen. Poulet sah diese auch die Falx major vollständig überziehen. Bei ausgebildeter Krankheit ist der Prozeß stets symmetrisch im Gegensatz zu der aus Blutungen entstandenen Form, bei der die Häutchenbildung lokal auf-

tritt. Die Membran kann in seltenen Fällen an der entsprechenden Stelle beider Seiten eine ungleiche Stärke besitzen.

Aber in allen Fällen dieser Form können wir die Veränderung auf beiden Durahälften feststellen. Von der Schädelkonvexität schreitet die Membran zur Schädelbasis hinab, zur vorderen Schädelgrube an der Innenfläche der Stirnbeindura entlang. An den kleinen Flügeln des Keilbeines nimmt sie gewöhnlich eine ganz dünne Beschaffenheit

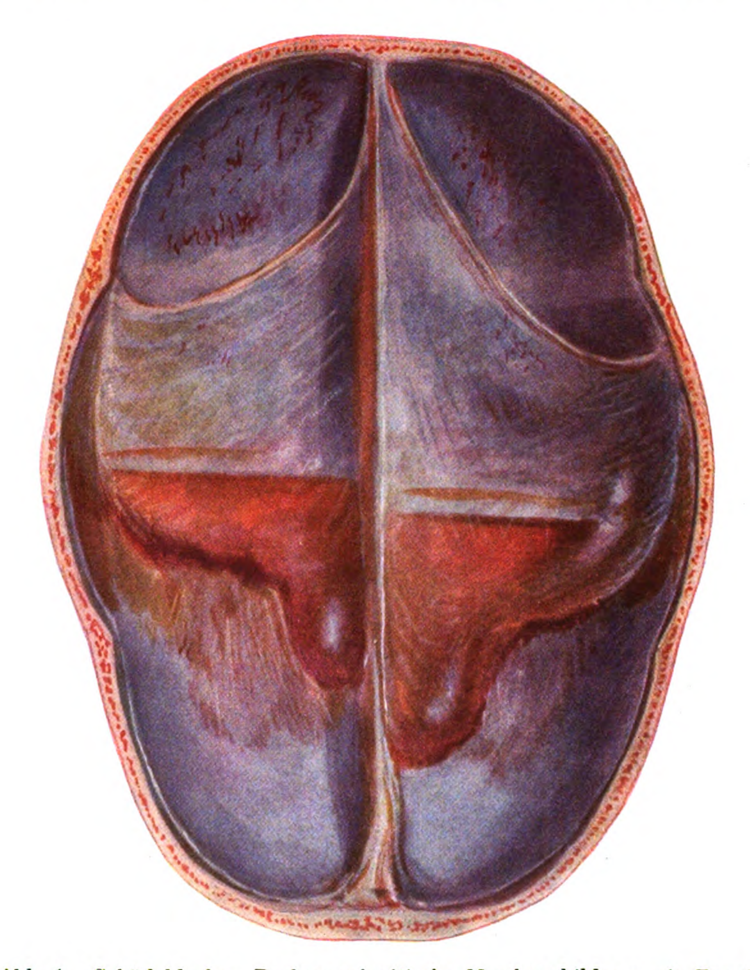


Abb. 1. Schädeldecke: Pachymeningitische Membranbildung mit Erguß.

an oder verschwindet hier ganz. Die mittlere Schädelgrube bedeckt die Membran fast völlig. Sie beginnt am freien Rand des kleinen Keilbeinflügels und endet an oder dicht vor der Ansatzstelle des Tentorium cerebelli. Auf dem Tentorium cerebelli finden sich nur bisweilen die letzten Ausläufer der Membran. In der hinteren Schädelgrube habe ich indessen niemals eine Lokalisation des Prozesses angetroffen (Abb. 1 u. 2).

Nur in 2 von Paulicke und Lade beschriebenen Fällen, die Kinder im Alter von 3 und 5 Jahren betreffen, war auch die hintere Schädelgrube befallen. Jedoch erscheinen mir beide Beobachtungen nicht beweiskräftig. Denn beide sind nicht genügend anatomisch charakterisiert, auch fehlen histologische Untersuchungen. In beiden Fällen fanden sich überdies neben der Duraveränderung schwere Erkrankungen des Gehirns und des Rückenmarkes.

Überall, wo sich Membranen befinden, können auch Flüssigkeitsansammlungen sich einstellen. Ihre Praedilektionsstellen sind nach der

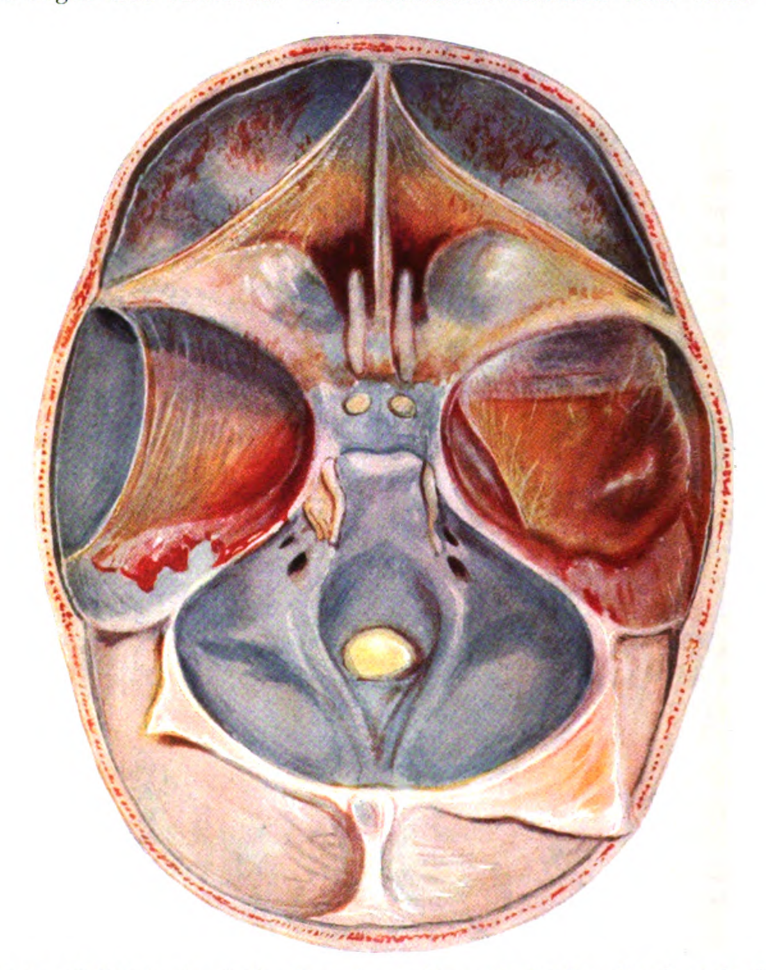


Abb. 2. Schädelbasis: Ausbreitung der pachymeningitischen Membran in der vorderen und der mittleren Schädelgrube. (Rechts Erguß.)

Häufigkeit geordnet: Großhirn-Hemisphäre, die beiden mittleren Schädelgruben, die vorderen Teile der vorderen Schädelgrube (die Regio frontalis). Es ergibt sich also eine stets wiederkehrende Lokalisation, die in differential-diagnostischer Hinsicht gegenüber der aus Blutungen entstandenen Membranbildung von größter Bedeutung ist. Sie ist bisher nicht genügend gewertet worden. Bei Legendre, Steffen, Weber Henoch, Dohrs, Göppert finde ich gelegentlich in den Protokollen

verzeichnet, daß sich in je einem Falle die Membranen an der Konvexität und der mittleren und vorderen Schädelgrube gebildet haben. Bei Erwachsenen schwanken die Angaben (Lancéreaux, Huguenin), obwohl schon Kremianski eine minutiöse Beschreibung der typischen Ausbreitungsformen gegeben hatte. Er läßt die Ausscheidung regelmäßig in der „regio bregmatica", der Seitenwandbeingegend, beginnen und von hier aus nach allen Richtungen zur Schädelbasis fortschreiten. Die Feststellung, daß der Sitz der Neomembranen dem Versorgungsgebiet der Art. meningea media entspricht, stammt ebenfalls von Kremianski, aber sie ist merkwürdigerweise so gut wie gar nicht beachtet worden. Ich habe diese für die Frage der Pathogenese der Erkrankung im Kindesalter außerordentlich wichtige Tatsache wieder unterstrichen; sie gibt uns nämlich, wie weiter unten ausgeführt werden wird, den Schlüssel für das Verständnis fast aller Manifestationen der Pachymeningitis haemorrhagica interna.

Die Anfänge der neugebildeten pachymeningitischen Häutchen sind makroskopisch charakterisiert durch ihr zartes, schleierartiges, seidenglänzendes oder schleimig-ödematöses Aussehen. In ihrer Farbe heben sie sich von der Dura entweder gar nicht ab, oder sie haben ein rosa- oder rotgelbliches bis hellbraunes Kolorit. Wenn man beim Abziehen der Pseudomembranen von der Duraunterlage sein Augenmerk auf die Trennungslinie richtet, sieht man kleinste Blutgefäße sich zwischen beide Lagen spannen und zerreißen (Rindfleisch). Eine ähnliche Beobachtung machte ich beim Trennen der einzelnen pachymeningitischen Lamellen. Wenn man sie bei größerer Stärke der Membran ganz frisch voneinanderzieht, kann man kleinste blutige Tröpfchen an der Fläche der dickeren Seite austreten sehen. Diese Tröpfchen zeigen den Sitz eines kleinen Gefäßes an, das durch das Abreißen der aufliegenden Schicht eine Kontinuitätstrennung erfahren hat. Im mikroskopischen Flächenbilde einer isolierten Lamelle kann man diese Trennungsstelle, an der das Gefäß in die benachbarte Schicht übertrat, deutlich erkennen. Diese Kontinuitätstrennung der Capillaren ist als Entstehungsstelle von Blutungen von großer Bedeutung.

Die Dicke der Neomembran ist großen Schwankungen unterworfen. Im Anfange besteht sie nur aus ganz wenigen, sehr dünnen gequollenen Lamellen. Später lagert sich eine Schicht der anderen in mehr oder weniger schneller Folge auf. Bei Abschluß des progressiven Stadiums kann die Stärke der Membran den Teil eines Millimeters, aber auch mehrere Zentimeter betragen. Dann liegt sie — immer natürlich in innigem Zusammenhange mit der Dura mater — der Gehirnoberfläche wie eine Calotte auf (Poulet, Misch, Finkelstein). Die größte Stärke erreicht die pachymeningitische Membran gewöhnlich an den Stellen des größten Schädelumfanges, an den Ossa parietalia. Im Duragewölbe und der Basis cranii ist sie von dünnerer Beschaffenheit.

Im Gegensatz zu der Pachymeningitis haemorrhagica interna beim Erwachsenen scheint die kindliche Form durch das Überwiegen der

serösen Ausscheidung ausgezeichnet zu sein. Diese „Exhalationen“ sind schon von Legendre beschrieben worden. Kremianski, dessen Material ausschließlich dem höheren Lebensalter angehört, spricht von einer besonderen Form, der Pachymeningitis hydro-haemorrhagica; Rößle hätte sogar gern eine rein exsudativ-seröse Abart (Orths Pachymeningitis vasculosa) von der Pachymeningitis haemorrhagica interna abtrennen mögen. Aber der Versuch gelang deshalb nicht, weil er selbst in seinen ganz reinen Fällen niemals extravasierte Erythrocyten vermißte.

Seröse Ergießungen und Blutaustritte gehören also zusammen. Aber die Flüssigkeitsansammlung ist das Hauptmerkmal des pathologischen Vorganges. Sie kommt dadurch zustande, daß sich Blutserum durch Diffusion zwischen einzelne Lamellen der Neomembran ergießt. Auch ich fand niemals einen serösen Erguß gänzlich frei von roten Blutkörperchen. Stärkere Blutbeimengungen treten erst dann ein, wenn die durch den Erguß bewirkte gewaltsame Trennung zweier Lamellen die vorher beschriebene Zerreißung eines kleinen Blutgefäßes, das von einer Lamelle zur anderen hinüberlief, zur Folge hatte. Es entstehen auf diese Weise große, von dünnhäutigen Membranen umschlossene, blutig-seröse, gewöhnlich einfächerige, Cysten, denen Duncan-Virchow den Namen „Hygroma durae matris“ gegeben haben. Auch die kleinen, als Hämorrhagien imponierenden Ausscheidungen sind häufig solche mit Blut versetzte seröse Cystchen.

Bei der starken Stauungshyperämie der pachymeningitischen Membran tritt naturgemäß auch Blut mittels Diapedesis aus den Gefäßen aus; aber diese Blutungen erlangen niemals die Ausdehnung der serös-hämorrhagischen Ergüsse.

Die in die Cysten hinein erfolgenden Blutungen sind meist nur von mäßigem Umfange, weil der starke Innendruck dem Ausfließen des Blutes ein Hindernis entgegensetzt. Deshalb sind auch plötzliche Todesfälle durch große pachymeningitische Blutungen, wie sie bei Erwachsenen — z. B. gelegentlich eines Traumas — häufig beschrieben wurden, bei jungen Kindern bisher nicht bekannt geworden.

Das sich in die serösen Cysten hinein ergießende Blut erhält sich frisch und gerinnt nicht, weil es ein adäquates isotonisches Medium vorfindet, und es fällt erst gleichzeitig mit ihm unter Zurücklassung von Blutpigment der Resorption anheim. Am in vivo punktierten pachymeningitischen Erguß ist leicht zu erkennen, daß die Fibrinabscheidung an den Rändern des Reagensglases (Abb. 3d) oder als zentrales Gerinnsel (Abb.. 3c) erst nach dem Austritt aus dem Körper sich einstellt. Auch im mikroskopischen Bilde fand ich in den blutig-serösen Räumen zwischen den Lamellen kein Fibrin. Ich glaube daher, daß gelegentliche Fibrinbefunde, aus denen manche Beobachter den entzündlichen Charakter der Erkrankung herleiteten, postmortale Erscheinungen sind. Sie stellen einen der Fibrinausscheidung im Fontanellenpunktat analogen Vorgang dar.

Die interlamelläre, serös-hämorrhagische Flüssigkeitsansammlung bleibt monatelang — bis zur Resorption — vollkommen unverändert.

Es fehlen so sehr die Anzeichen einer Stagnation, daß man fast geneigt ist, an einen Flüssigkeitswechsel im abgekapselten Raume zu denken. Insbesondere fiel immer auf, daß bei Abwesenheit einer Komplikation keine Auslaugung der roten Blutkörperchen stattfand.

Verschiedentlich begegnen wir nämlich der Ansicht, daß sich die charakteristische gelbe Farbe der pachymeningitischen Flüssigkeit aus dem Hämoglobin der in ihr suspendierten roten Blutkörperchen herleite. In dem durch Punktion gewonnenen Liquor konnte ich mit einigen wenigen noch zu erwähnenden Ausnahmen nach Abscheidung

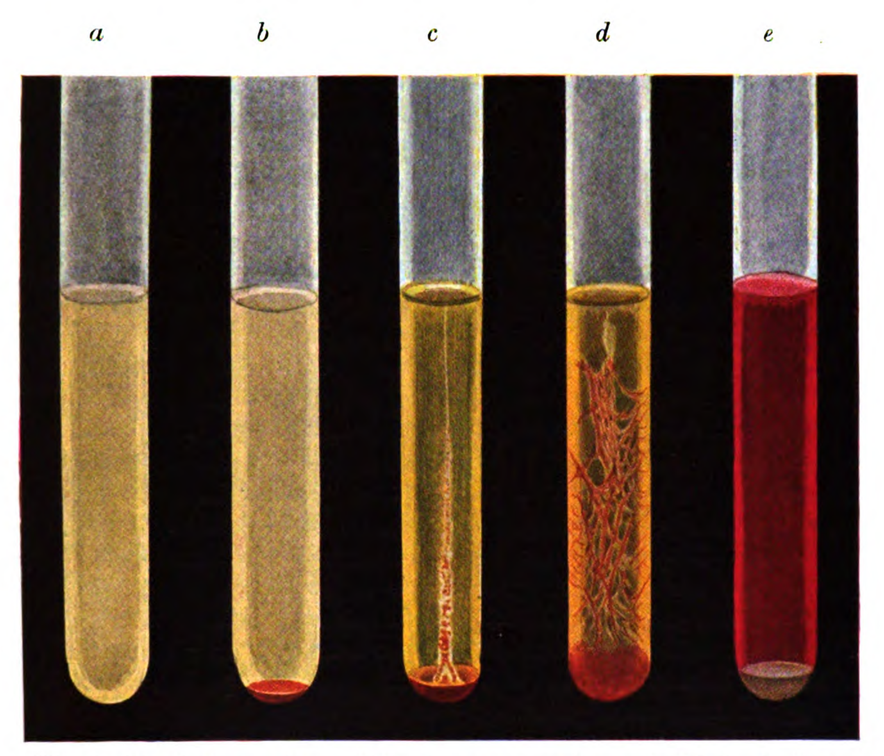


Abb. 3. Durch Fontanellenpunktion gewonnene pachymeningitische Ergüsse.

der Erythrocyten niemals eine positive Blutreaktion der Cystenflüssigkeit erhalten. Ich nehme daher an, daß die gelbe Farbe mit der des normalen Blutserums identisch ist, und daß die tieferen gelben Farbentöne durch Eindickung der Flüssigkeit zustande kommen (Abb. 3a—d).

Unter den sehr zahlreichen Fontanellenpunktionen, die an unserem Institute vorgenommen wurden, fanden sich im ganzen 5 mal Ausnahmen von der obigen Regel: 2 mal wurde einseitig, 3 mal auf beiden Seiten ein hämolysiertes Fontanellenpunktat (Abb. 3e) zutage gefördert. Die roten Blutkörperchen waren ausgelaugt und lagen mit blasser Farbe am Boden des Glases. Stets besaßen sie eine schlechte Färbbarkeit. Trat die Hämolyse einseitig auf, zeigte die gegenüberliegende Seite den üblichen

Befund. Sämtliche Punktate wurden bakteriologisch untersucht: in einem der doppelseitigen und einem einseitigen wurden hämolytische Streptokokken nachgewiesen, die übrigen wurden steril befunden. Der erstere ging an einer Streptokokkenmeningitis, die von der infizierten Cyste ihren Ausgang nahm, zugrunde (Fall 22). Der zweite mit positivem Bakterienbefund heilte ebenso wie die sämtlichen anderen sterilen aus.

Woher die hämolytischen Streptokokken stammten, ließ sich auch mit einiger Sicherheit nachweisen: der erwähnte Fall Madel (22) sowie ein zweiter mit doppelseitigem hämolysierten pachymeningitischen Erguß (Neuffert, Fall 10) war an schwerem Schnupfen mit Fieber erkrankt. Gleichzeitig trat eine erhebliche Verschlimmerung des psychischen und nervösen Zustandes ein. Während im ersten Falle sich eine Streptokokkenmeningitis entwickelte, war im zweiten Falle das Fontanellenpunktat steril; seine Farbe, die früher gelb gewesen war, war jetzt weinrot. Wahrscheinlich ist in diesem und in anderen steril befundenen Punktaten die Hämolyse ebenfalls auf eine Streptokokkeninvasion zurückzuführen, denn auch die anderen Kinder hatten zu der Zeit, zu der die Punktion ausgeführt wurde, stärkere Formen von Schnupfen. Der Zusammenhang zwischen dem Schnupfen und dem Befund der hämolytischen Streptokokken findet seine befriedigende Erklärung darin, daß als häufiger Erreger der damals bei uns endemischen Grippe hämolytische Streptokokken in den Sekreten der Luftwege, in den Leichenorganen und vor allem im Blute nachgewiesen wurden (Seligmann). Auf dem Blutwege waren die Streptokokken in die pachymeningitischen Cysten eingedrungen — wahrscheinlich in nur sehr geringer Zahl —, aber sie genügten, um die Hämolyse zu erzeugen. In den abgekapselten Räumen hatten die nicht sehr pathogenen Mikroorganismen kein langes Leben geführt: als wir die blutige Flüssigkeit untersuchten, waren sie meist schon abgestorben, ohne Unheil angerichtet zu haben.

In den unkomplizierten Fällen aber wurde in sehr zahlreich ausgeführten bakteriologischen Untersuchungen die pachymeningitische Flüssigkeit stets steril gefunden.

Über ihre chemische Zusammensetzung ist so gut wie nichts bekannt. Wir wissen nur aus älteren beiläufigen Meldungen, daß sie eiweißreich ist (Henoch, Bokay, Misch). Da diese Befunde für die Frage der entzündlichen Genese von großer Bedeutung ist, habe ich eine Reihe Bestimmungen (etwa 50) des Eiweißgehaltes vorgenommen. Diese erfolgten nach Esbach und Nissl, sowie durch refraktometrische Bestimmungen, ferner mittels Wägung der erhitzten, durch Essigsäure gefällten und getrockneten Substanz.

Der Eiweißgehalt der ganz oder fast ganz erythrocytenfreien Punktate schwankte zwischen 4 bis 6 Prom. Oberhalb dieser Zahlen ist der Eiweißgehalt im wesentlichen von der Blutbeimengung abhängig. Je größer diese war, um so höher beliefen sich meist auch die Eiweißwerte. Aber es kamen auch Ausnahmen von dieser Regel vor, in denen

der höhere Eiweißgehalt nicht ohne weiteres von dem Erythrocytengehalt der Punktionsflüssigkeit abhängig sein konnte. Diese höheren Werte sind zwanglos als Eindickungserscheinungen erklärbar ähnlich etwa der in Resorption befindlichen Hydrocelenflüssigkeit, die ja auch exorbitant hohe Eiweißwerte annehmen kann. In 49 Bestimmungen des Gesamteiweißes fand ich folgende Zahlen:

4	bis 5 Prom.	5 mal,	
6	„ 10 „	11 „	
12	„ 15 „	12 „	
16	„ 20 „	20 „	
	28 „	1 „	

Man ersieht aus diesen Zahlen, daß der Anteil des Blutes höchstens $^1/_3$ oder $^1/_4$ der Flüssigkeit betragen kann [Blut = 72 Prom. Eiweißgehalt (Hammarsten) gerechnet]. Der Eiweißgehalt des hydropischen Ergusses ist nicht immer beweisend für die Beantwortung der Frage, ob im einzelnen Falle ein Transsudat oder ein entzündliches Exsudat vorliegt. Man nahm früher allgemein an, daß ein Transsudat von weniger als 2 Proz. Eiweißgehalt auf Stauung, ein solches über 4 Proz. auf Entzündung beruhe. Wenn man diese Zahlen jetzt auch nicht mehr für zutreffend hält, so bleibt doch die allgemeine Regel bestehen, daß ganz eiweißarme hydropische Flüssigkeiten echte Transsudate sind. Der Eiweißgehalt unserer Punktationsflüssigkeiten, die die geringsten Blutmengen enthielten, lagen jedoch noch soweit unterhalb der mittleren Werte für Stauungstranssudate, daß man sie unbedingt in diese Kategorie einreihen muß. Dem Eiweißgehalt entsprach das spezifische Gewicht. Dieses schwankte zwischen 1007 und 1012. Die geformten Blutbestandteile bestanden in roten und weißen Blutkörperchen in normalen Mengenverhältnissen. Die Erythrocyten waren gewöhnlich in Geldrollenform angeordnet, sonst aber fanden sich keine fremdartigen Formelemente. Moses fand im Cysteninhalt Fettkörnchenkugeln und Cholestearinkrystalle.

Keinerlei entzündliche Eigenschaften besitzt somit der pachymeningitische Erguß. Fibrin wurde bisweilen als deutliche Blutgerinnungserscheinung, Leukocyten niemals in größerer als der dem Blut entsprechenden Menge angetroffen. Der Eiweißgehalt und das spezifische Gewicht hielten sich weit unter den für die entzündlichen Exsudate üblichen Größen. Mit diesen Eigenschaften ist der pachymeningitische Erguß einwandfrei als Stauungstranssudat gekennzeichnet und damit ein neuer Beweis für den nicht entzündlichen Charakter der Pachymeningitis haemorrhagica interna erbracht.

Auch das mikroskopische Bild der Neomembran sowie gewisse klinische Zeichen, über die später noch zu sprechen sein wird, lassen die entzündliche Entstehung, die sich vor allen Dingen in der Ausscheidung von Fibrin manifestieren soll, als nicht zutreffend erscheinen.

In den verschiedensten Schichten der membranösen Auflagerung ist es mir bei ausgiebiger mikroskopischer Untersuchung niemals gelungen, Fibrin festzustellen. Ich konnte entzündliche Zellbefunde, insbesondere an den Gefäßen, niemals mit Sicherheit nachweisen. Selbst in ganz frischen Fällen war nur das junge Bindegewebe zu konstatieren. Eine genaue Beschreibung des mikroskopischen Bildes kann ich mir ersparen, da eine solche in allen Lehrbüchern der Pathologie zu finden ist. Unter den zahlreichen Schilderungen möchte ich jedoch eine in Vergessenheit geratene anführen, die mir deshalb besonders beachtenswert erscheint, weil sie sich als einzige mit einer Erklärung des Mechanismus des merkwürdigen pathologischen Vorgangs befaßt. Sie stammt von Rindfleisch: „... Untersucht man die Membran mittels des Mikroskops, so erstaunt man vornehmlich über den großen Reichtum derselben an sehr weiten und dünnwandigen Gefäßen. Die Wandung dieser kaum capillar zu nennenden Gefäße erscheint mit einer einfachen, noch dazu sehr feinen Kontur, das Kaliber ist aber im Durchschnitt 3- bis 4 mal so groß als das Kaliber gewöhnlicher Capillaren, dabei unregelmäßig, bald nach dieser, bald nach jener Seite hin ausgebuchtet und verzogen. Die Substanz, in der sich die Gefäße eingebettet finden, und die ein Kontinuum durch die ganze Pseudomembran bildet, möchte ich am ehesten als Schleimgewebe bezeichnen ...

... Unzweifelhaft ist die subepitheliale Schicht der Dura mater als die Hauptquelle der Neubildung anzusehen. Aus den Gefäßsporen, die sich öffnen, dringen zunächst Bildungszellen, dann Gefäße hervor, jene liefern das lockere bindegewebige Parenchym; diese sind selbst die Gefäße der neuen Membrane. Der Hauptakzent fällt sofort auf die Entwicklung und Erweiterung der Gefäße, denn wir dürfen uns wohl mit Recht vorstellen, daß das neuentwickelte Capillarnetz wie ein Ventil wirkt gegenüber dem durch die aktive Unnachgiebigkeit des Fasergewebes gesteigerten Blutdruck im Inneren der Dura mater. Je weniger hier die Hyperämie eine dauernde Vergrößerung des Gefäßkalibers und Ablagerung jugendlicher Gewebe neben den Gefäßen gestattet, um so hochgradiger wird die Ektasie der neugebildeten Gefäße, der nur der allgemeine intrakranielle Druck entgegensteht ...

... Untersucht man die Ränder verschiedener bereits alternder Neomembranen, so wird man an „fast allen“ Spuren, Anfänge oder weit vorgeschrittene Zustände einer regressiven Metamorphose antreffen, bestehend in einer Obliteration der Blutgefäße und einer Rarefikation des Zwischenbindegewebes. Beide schreiten gleichmäßig von außen nach innen fort, so daß man an der Peripherie neue feinste Fäserchen findet, die weitmaschige Netze bilden, weiter nach innen deutlich ramifizierte Bindegewebsbalken, die in die benachbarten noch offenen Blutgefäße eingepflanzt sind und sich mithin als obliterierte Äste derselben erweisen. Daß diese Gefäße unverhältnismäßig weit, auch sackförmig dilatiert erscheinen, ist offenbar erst eine Folge der Obliteration ihrer Äste. Das Blut staut sich in den Stämmen, weil es an dem Einströmen in die Äste verhindert ist. Wer aber wollte leugnen, daß damit ein eminent

gefährliches, zu Blutungen disponierendes Moment in die Lebensgeschichte unserer Krankheit eingeführt ist ...

... Das Interessanteste an dieser ganzen Sachlage ist aber der Umstand, daß wir es hier ohne Zweifel mit dem Beginn einer Spontanheilung zu tun haben. Jene periphere Gefäßobliteration usw. führt gelegentlich zu einer dauerhaften Rückbildung der ganzen Neomembran ..."

Der anatomische Heilungsprozeß der Pachymeningitis haemorrhagica interna scheint im Kindesalter ein endgültiger und vollständiger zu sein. Sein Beginn ist von dem Zeitpunkt an zu datieren, wo der pachymeningitische Erguß oder die Ergüsse, nachdem sie monatelang bestanden haben, sich langsam zu resorbieren anfangen. Dann verkleinert sich der Schädel, und die Fontanelle sinkt ein.

Kommen die Kinder in einem späterem Stadium zur Sektion, so hat die Membran ihre ursprüngliche ödematöse, weiche Beschaffenheit, sie hat ihre rötliche oder bräunlich-gelbe Farbe verloren; sie ist grauweiß geworden, und die Dura mater erscheint bindegewebig verdickt; in einem Falle hatte sich die ziemlich feste Verlötung der Lamellen gelockert, die einzelnen dicken Schichten der Membran lagen wie gepreßtes Papier nur locker übereinander. Mikroskopisch finden wir stets eine Verödung der Capillaren, Sklerosierung des bindegewebigen Stromes, und je nach dem Alter Pigmentherde.

Poulet fand einmal Kalkablagerungen in den Capillarwandungen.

Die aus der intracraniellen Flüssigkeitsansammlung resultierende Vergrößerung des kindlichen Schädels imponiert klinisch und anatomisch als Hydrocephalus. Dieser Hydrocephalus externus pachymeningiticus wurde schon in den älteren Beschreibungen seinem Wesen nach richtig gekennzeichnet. Trotzdem besteht kein Zweifel, daß seine Genese sehr häufig nicht sicher erkannt wurde, daß viele Formen des Hydrocephalus externus (z. B. rachiticus) unter falscher Flagge segeln. Schon Virchow ließ nur eine einzige Form des Hydrocephalus externus gelten, die pachymeningitische, ebenso Arndt, Huguenin, Richter. Abgesehen von dieser Form führen Schultze, Heubner, Finkelstein, Tugendreich fast alle Flüssigkeitsvermehrungen zwischen Pachymeninx und Leptomeninx auf entzündliche Vorgänge zurück. Daher sind auch gegen die z. B. von Gowers, Bokay beschriebenen Typen des Hydrocephalus externus Bedenken geäußert worden.

Selbst gewisse angeborene Formen des Hydrocephalus externus gehören in unsere Gruppe. Denn außer den auf Grund von Entwicklungshemmungen entstehenden Hydrocephali e vacuo können auch Hydrocephali externi auf pachymeningitischer Grundlage in utero zustande kommen. Heubner und Finkelstein weisen Bokays Fälle in diese Kategorie. Näher bekannt wurde man mit ihr insbesondere durch die beiden von Rubesch publizierten Fälle von angeborener Pachymeningitis haemorrhagica interna chronica. Diese kann sich schon in frühen Phasen des intrauterinen Lebens entwickeln, und je nach der Größe

des pachymeningitischen Hydrops und dem Zeitpunkt seines Entstehens kommt es zu schwerer Hemmung der Großhirnentwicklung. Dieselbe Genese haben auch manche Hydrocephali, die aus vermeintlichen intrauterinen Blutungen im Schädelinnern hervorgegangen sind.

Die intrauterin entstandene Pachymeningitis haemorrhagica interna ist hinsichtlich ihres Sitzes (das Kleingehirn und seine Umgebung bleiben verschont) und der sonstigen anatomischen Eigenschaften von den im Leben erworbenen nicht verschieden. Die von Rubesch publizierten Fälle gleichen ihr aufs Haar.

In Abhängigkeit von der Erkrankung der Dura werden gewisse Abweichungen im Gebiet des Gehirns und der weichen Hirnhaut bei der Obduktion gefunden. Die Pia kann bei der Pachymeningitis haemorrhagica interna eine lebhafte Injektion zeigen, sie ist aber nicht immer vorhanden, ebenso können die Anastomosen zwischen den Gefäßen der Dura und Pia mater, resp. der Arachnoidea eine Erweiterung und Vermehrung aufweisen. Entsprechend der Größe des Flüssigkeitsergusses finden wir häufig Abplattungen der Hirnwindungen sowohl an der Konvexität als auch an der Basis des Gehirns, wenn hier Transsudate vorhanden waren. In einem Falle wurde eine diffuse Atrophie der Großhirnrinde festgestellt. Erweichungen und Blutungen innerhalb der Gehirnsubstanz gehören nicht zu den Befunden der unkomplizierten Pachymeningitis haemorrhagica interna. Dagegen haben wir bei der Obduktion bisweilen einen — meist nur geringfügigen — Hydrocephalus internus vorgefunden. Dieser ist offenbar sekundär infolge des erhöhten Druckes im Cavum cranii durch Kompression des Aquaeductus Sylvii zustande gekommen, der die Kommunikation zwischen den Ventrikeln und dem Subarachnoidealraum herstellt. Ob dieser Stauungshydrocephalus später auch der Resorption anheimfällt, wissen wir nicht. Freund hat ihn nach einer größeren Reihe von Lumbalpunktionen zurückgehen sehen. (Ebenso Wieland.)

Klinische Formen.

Die Pachymeningitis haemorrhagica interna beim Kinde ist ebenso wie beim Erwachsenen eine chronische Krankheit.

Der Beginn des pathologisch-anatomischen Prozesses, die Membranbildung, wirft keinen Schatten auf das Befinden des Kindes. Erst der Hydrocephalus externus pachymeningiticus mit seinen raumbeschränkenden Eigenschaften bringt die ersten Krankheitserscheinungen zum Ausbruch. Daher steht das klinische Krankheitsbild der Pachymeningits fast vollkommen unter der Herrschaft der im Schädelinnern angesammelten Flüssigkeit. Die Schnelligkeit ihres Auftretens und ihre Ausbreitung, der Zeitpunkt, die Zahl und die Ausdehnung der Nachschübe, schließlich die Intensität der Resorption geben dem Krankheitsverlauf das Gepräge und die Variabilität. Der Hirndruck ist die Signatur des klinischen Syndroms.

Zwei Faktoren sind nötig, um diesen zu erzeugen. Erstens: der Druck, den die Flüssigkeitsansammlung im Inneren des Schädels verursacht; zweitens: der Widerstand, den der sich ausbreitende Erguß an den Wandungen des Schädels findet. Jetzt hängt alles davon ab, ob und mit welcher Schnelligkeit der kindliche, in seinen Suturen noch locker gefügte und noch ausdehnungsfähige Schädel dem Ansturm des sich bildenden und schubweise vergrößernden Hydrocephalus nachgeben kann. Daraus erhellt zunächst, daß das wichtigste und meistens am stärksten hervortretende klinische Zeichen das Wachstum des Schädels ist. Hierauf beruht der fundamentale Unterschied der kindlichen Krankheit gegenüber der des Erwachsenen. Heubner führt die Dilatation der Nähte in seinem Falle (13. Lebenswoche) auf eine mangelhafte Verknöcherung wahrscheinlich infolge Syphilis zurück und glaubt, daß die Erweichung des Schädels das Primäre gewesen ist. Erst auf dieser Basis habe sich die Schädelvergrößerung infolge intrakranieller Drucksteigerung entwickeln können. Dieses Verhältnis von Ursache und Wirkung mag für gewisse Fälle zutreffen. Im allgemeinen aber ist die erwähnte physiologische lockere Ineinanderfügung der Nahtzacken, die erst meist nach dem 20. Lebensjahre durch Synostose vollständig verschmelzen, Vorbedingung für das eigenartige pathologische Wachstum des kindlichen Schädels bei verändertem kraniellen Innendruck.

Dann aber ist einleuchtend, daß das Maß der Schädelerweiterung nicht das Kriterium für die Schwere der Erkrankung sein kann. So kommt es vor, daß gerade ein besonders umfangreiches Schädelwachstum mit den leichtesten Erscheinungen des Hirndruckes einhergehen kann. Dagegen löst ein rigider Schädel, dessen Suturen fester zusammenhalten, der infolgedessen der intrakraniellen Druckzunahme Widerstand entgegensetzt, schwerste und stürmischste cerebrale Symptome aus. Dort ist das Wachstum des Schädels dem Innendruck kongruent, hier hält die Ausdehnung des Schädels mit ihm nicht gleichen Schritt.*)

Dieses a priori erwartete und durch die klinische Beobachtung bestätigte Verhalten müßte noch viel häufiger, als es in Wirklichkeit geschieht, zutreffen, wenn der pathologische Vorgang lediglich von der Größe des Ergusses abhinge. Aber wie bereits erwähnt, spielt auch die Schnelligkeit seines Auftretens eine ausschlaggebende Rolle. Dazu kommt die Lokalisation des Ergusses, die noch ihre besonderen Auswirkungen bedingt. Alle diese Faktoren ergeben die Mannigfaltigkeit des Krankheitsbildes, vor allen Dingen das Erscheinen akuter Exazerbationen während des im allgemeinen chronischen Verlaufs.

Ich hatte drei klinische Gruppen unterschieden, die meist durch die Art des Eintritts der ersten klinischen Zeichen voneinander ab-

*) Unterschiede in der Ausdehnungsfähigkeit des Schädels machen sich schon im Säuglingsalter bemerkbar. Aber erst nach völliger Verknöcherung der großen Fontanelle wächst mit zunehmendem Alter auch die Rigidität des Schädels. So kommt es, daß eine erst nach jenem Zeitpunkt, also jenseits des ersten Lebensjahres, erworbene Pachymeningitis haemorrhagica interna von Jahr zu Jahr mehr den Verlauf der Krankheit beim Erwachsenen nimmt.

weichen. Zwischen diesen einzelnen Formen sind aber alle Übergänge möglich:

1. eine latent und schleichend beginnende Form,
2. eine mit akuten Symptomen des Hirndruckes einhergehende Form,
3. eine foudroyant verlaufende Form.

Legendre, d'Astros und Barthez und Rilliet hatten im Verlaufe der Pachymeningitis haemorrhagica interna ein akutes und ein hydrocephalisches Stadium beschrieben. Andere Beobachter (Kremianski, Rößle u. A.) unterschieden akute und chronische Formen. Meine Einteilung stellt eine Variation der Finkelsteinschen dar.

I.

Die latent beginnende Form wird häufig ganz übersehen. Die Kranken sind in ihrem Befinden nicht wesentlich gestört. Die Mütter oder Pflegerinnen nehmen außer einer bisweilen auftretenden Blässe keinerlei Erscheinungen wahr, die auf eine Krankheit hindeuten. Eine Unruhe, die das Kind vielleicht einige Tage lang befällt, ist ein so häufiges Vorkomnis, daß es nicht zu besonderer Besorgnis Anlaß bietet. Die weinerliche Stimmung, die vielleicht nur kurze Zeit angehalten hat, weicht wieder der alten Fröhlichkeit; kurz, alles scheint wieder überwunden zu sein. Da bemerkt die gut beobachtende Mutter oder Pflegerin oder der Arzt auf der Station, daß das Kind einen veränderten Gesichtsausdruck angenommen hat. Der Schädel, der vorher normale Proportionen hatte und nichts Abnormes darbot, zeigt eine auffallende Zunahme seines Umfanges, die Suturen sind auseinandergewichen, bleistift- oder fingerbreit oder noch breiter. Die Fontanelle ist vorgewölbt, größer als früher, mehr oder weniger gespannt.

Die Venen des Kopfes sind erweitert.

Jetzt erst erhalten die vorher kaum beachteten Krankheitszeichen ihre ominöse Bedeutung. Sie sind die Einleitung der Krankheit gewesen und stellen ihr erstes („akutes") Stadium dar (Legendre).

Im weiteren Verlaufe der Krankheit kann man bei sorgfältiger Beobachtung fast stets irgendwelche Zeichen des gesteigerten Hirndruckes erkennen: vermehrte Unruhe, zeitweise Benommenheit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Druckschmerzhaftigkeit des Kopfes, Hyperästhesie der Haut, gesteigerte Sehnenreflexe usw. Dieses oder jenes Symptom tritt auf in Gestalt einer Attacke, die sich längere oder kürzere Zeit, gewöhnlich über wenige Tage, hinziehen kann. Leichte Temperaturerhöhungen können sie begleiten, fehlen jedoch meist. Der Puls ist meist frequent, jedoch nicht irregulär. Diese akuten Schübe und Rezidive zeigen uns an, daß eine neue Vermehrung des Flüssigkeitsergusses im Schädelinnern erfolgt ist. Die Anämie, die wir im Gefolge solch einer Exazerbation beobachten können, ist nicht ohne weiteres auf eine größere Hämorrhagie zu beziehen, sondern ist eine Teilerscheinung des verschlechterten Gesamtzustandes. Dagegen haben wir eine gleich-

zeitig auftretende erneute Vergrößerung des Schädels auf ein neues Extravasat zu beziehen. Alle geschilderten Krankheitssymptome können in mannigfacher Kombination miteinander vereinigt sein. Das eine oder das andere kann im klinischen Bilde überwiegen.

In der ersten Gruppe machen sich die Erscheinungen nicht mit großem Ungestüm bemerkbar. Schwerere Manifestationen von seiten des Nervensystems gehören in die zweite Gruppe. Doch lassen sich von Rechts wegen keine scharfen Grenzen zwischen den verschiedenen Formen festlegen und besondere Typen prägen. Alle Unterschiede sind nur graduell und die Übergänge fließend.

Schon bei den leichten Formen tritt in einer Anzahl der Fälle ein Symptom ein, das für die Diagnose der Krankheit durchaus beweisend ist. Das sind Blutungen in die Retina. Sie treten gewöhnlich schon in den frühesten Stadien der Krankheit in die Erscheinung. Auch Stauungspapille haben wir in den leichtesten Fällen beobachtet. Andere Veränderungen der Augen, wie Blutungen in die Konjunctiven und die Lider, gelegentlich auch einmal in den Glaskörper sind seltenere Vorkommnisse. Dagegen ist ein häufig beobachtetes Symptom der Nystagmus. Fehlen die Augenveränderungen jedoch, so wird die Diagnose gestellt auf Grund einer Punktion der Fontanelle, die bei positivem Ausfall ausschlaggebend ist. Besser als alle Schilderungen illustriert eine Auswahl der Krankengeschichten das klinische Bild.

1. Gabriele Heine, geb. 23. VIII. 1910. Gesundes Kind, vom 30. VIII. bis 8. XII. 1910 im Waisenhaus, dann in Pflege. Hier kommt es nur mangelhaft vorwärts und wird, weil der Kopf in der letzten Zeit stark gewachsen ist, am 28. II. 1911 zur Beobachtung in das Waisenhaus aufgenommen. Gewicht 4940 g. Kopfumfang 45 cm. Brustumfang 37 cm, Länge 59 cm. Agiles munteres Kind. Interessiert sich lebhaft für die Umgebung. Leichte Rachitis. Auffallende Dissonanz zwischen dem kleinen zarten Körper und dem großen ballonartigen Schädel. Große Fontanelle ist stark vorgewölbt, so daß die Haut darüber glänzend erscheint, handtellergroß. Die Nähte klaffen weit. Die Ränder der Schädelschuppen weich. Stirn vorgetrieben. Stirnhöcker vorspringend, so daß die Mitte der Stirn wie ein Sattel aussieht. Nervensystem o. B. Innere Organe o. B. Fontanellenpunktion: Links: Im Strahl werden mehrere Reagensgläser blutig-seröser Flüssigkeit entleert. Diese gerinnt nicht und ist nach Absetzen des Blutes goldgelb gefärbt. Bakteriologisch steril. Rechts derselbe Befund wie links. Druck etwas geringer. Lumbalpunktion: klarer normaler Liquor, Druck nicht erhöht. W. A. R. negativ.

26. II. Kind munter. Kopfumfang 45,5. Status idem. Augenhintergrund o. B. Gelatineinjektion.

21. III. Kopfumfang 46,5. Allgemeinbefinden gut. Nervensystem o. B.

15. IV. Blutiger Schnupfen. Di. Bac. negativ.

29. IV. Blaß. Schädel unverändert. Fontanelle 7 : 7 cm, gespannt. Reflexe normal.

10. V. Besseres Aussehen. Fontanelle weicher.

23. V. Kopf nicht verändert. Reflexe o. B. Gute Gewichtszunahme. Besseres Aussehen.

7. VI. Gute Gewichtszunahme: 6700 g. Fontanelle tief eingesunken.

16. VI. Fontanelle kahnförmig eingesunken. Gehirnpulsation sichtbar. Am vorderen Eck der Fontanelle beginnende Ossifikation.

8. VII. Kind sieht frisch und rosig aus. Fontanelle pulsiert stark. Einsenkung geringer.

20. VII. Kopfumfang 45,5 cm. Keine Krankheitserscheinungen. Reflexe an beiden Beinen etwas erhöht. Fontanelle 7 : 7 cm.

15. VIII. Kind entwickelt sich weiter gut, hat stark zugenommen. Kopfumfang: 46,5 cm. Augenhintergrund o. B.

16. IX. Keinerlei Krankheitserscheinungen. Sieht gut aus. In Rekonvaleszentenpflege.

Nachuntersuchung am 3. V. 1920 (10 Jahre alt). Ein kleines, aber leidlich kräftiges Mädchen. Ausgesprochene Imbezillität. Lacht meist dumm vor sich hin. In der Schule kommt sie schlecht vorwärts, besucht die Hilfsschule, ist aber leidlich bildungsfähig. In den Dingen des täglichen Lebens ganz gewandt. Sehschärfe normal. Augen: o. B. Farbensinn gut. Reflexe normal. Andeutung von Turmschädel. Ossa parietalia nach oben zu stark gewölbt, Scheitel flach. Näßt nicht. Angedeuteter Exophthalmus.

2. Margarethe Ritter, geb. 28. V. 1911; aufgenommen 8. VI. 1911. Zwilling. Gewicht 2000 g. Bei Brustmilch gutes Gedeihen. Bekommt bei Allaitement mixte eine Ernährungsstörung mit Gewichtsverlust, unter Eiweißmilch Reparation.

31. VIII. Blutiger Schnupfen. Di. Bac. 0. Fiebertemperatur bis 38,3° in den folgenden Wochen.

2. X. Schnupfen. Di. 0.

6. X. Di. 0.

21. X. Milz palpabel. Blutiger Schnupfen. Keine Di. Bac.

3. XI. Immer noch blutiger Schnupfen. Craniotabes, Pneumonie, Bronchitis.

7. XI. Besserung der Bronchitis.

11. XI. Stärkerer Husten.

27. XI. Zunehmende Craniotabes. Große Fontanelle weit, etwas vorgewölbt, etwas gespannt. Besserung der Bronchitis. Gewicht 4000 g.

7. XII. Craniotabes nimmt zu. Schädeldecke am Hinterkopf festweiche Konsistenz. Große Fontanelle weit offen, gespannt. Pfeilnaht $^1/_2$ cm breit. Die Stirn erscheint durch die klaffende Sagittalnaht bis zur Nasenwurzel gespalten. Quer $7^1/_2$, längs 7, Pfeilnaht $^1/_2$ bis $^3/_4$ cm breit. Kleine Fontanelle fingerkuppengroß. Ungereinigter Lebertran 3×5 ccm. Diagnose: Pachymeningitis haemorrhagica interna.

9. 12. Fontanellenpunktion: Links klarer wasserheller Liquor entleert. Rechts entleert sich unter stärkerem Druck als links ein leicht gelblich gefärbter Liquor (5 ccm). Eiweißgehalt 10 Prom.

11. XII. Beim Abnehmen des Druckverbandes zeigt sich am Hinterhaupt und im Bezirk der Scheitelbeine ein starkes weiches Ödem. Die Gegend der Punktionsstelle ist nicht ödematös.

12. XII. Ödem vollständig resorbiert. Allgemeinbefinden gut. Die Fontanelle, die seit einigen Tagen weniger gespannt war, zeigt wieder stärkere Spannung und pulsiert. Kopfumfang 40 cm. Blutiger Schnupfen, Di. +.

28. XII. Die Hinterhauptschuppe ist seit einigen Tagen weit weniger eindrückbar. Große Fontanelle: $7^1/_2$ cm quer, unverändert, gespannt. Pfeilnaht $^1/_4$ bis $^1/_2$ cm weit. Keinerlei Erscheinungen am Nervensystem.

17. I. Große Fontanelle: 4 : 4. Kopfumfang 41 cm. Keine Craniotabes mehr. Stirnnaht nur noch an der vorderen Grenze der großen Fontanelle andedeutet. Pfeilnaht geschlossen. Di. Bac. positiv.

1. II. Fontanelle eingesunken, schwach pulsierend.

15. II. Bronchitis.

28. II. Asthma, Bronchitis, Pneumonie.

5. III. Pneumonie. Große Fontanelle 3 : 2 cm. Keine Craniotabes. Milz nicht vergrößert, blaß.

9. III. Exitus an Brochopneumonie.

Obduktionsbefund: Bei Eröffnung der Schädelhöhle fließen aus der vorderen Schädelhöhle etwa 30 ccm seröser, leicht blutiger Flüssigkeit ab. Die Oberfläche des Gehirns (Pia) ist leicht sulzig getrübt. Die Dura ist in der vorderen

Schädelgrube von einer dicken Neomembran überkleidet, die im Bereich der Stirnbeine am dicksten ist und sich nach vorn bis zum Siebbein fortsetzt. Nach hinten geht sie über die Flügelfortsätze des Keilbeines hinweg und verliert sich im 2. Drittel der mittleren Schädelgrube, die nur in geringem Maße beteilt ist. Oben an der Schädelkappe ist die Membranbildung im Bereich der Ossa frontalia und parietalia nachweisbar. Hintere Schädelgrube frei. Kein Hydrocephalus internus. Pneumonie des linken Oberlappens mit eitrigen Erweichungen.

3. Gerda Dornbrach, geb. 12. VIII. 1913; aufgenommen 28. VIII. 1913. Gewicht 2400 g, anscheinend Frühgeburt. Länge 49 cm. Kompfumfang 35 cm. Bei künstlicher Ernährung kommt das Kind mäßig gut vorwärts. Im November eine leicht fieberhafte Pharyngitis.

31. XII. Blutiger Schnupfen. Di. Bac. positiv.

9. I. 1914. Varicellen. Schnupfen noch stark blutig.

25. I. Entfiebert. Kein blutiger Schnupfen mehr.

12. II. Schnupfen seit einiger Zeit wieder blutig. Di. Bac. positiv. Furunkel am Kopf. Gewicht 3750 g. Äußerst blasses Kind. Innere Organe o. B.

22. II. Mehrere Furunkel am Hinterkopf; kleiner Absceß an der linken Halsseite.

27. II. Furunkulose am Kopf abgeheilt. Haut auffallend blaß. Das Kind schnieft stark. Sattelnase. W.A.R. negativ. Die Ränder des Hinterhauptknochens weich.

5. III. Seit einigen Tagen leichte Temperaturerhöhungen bis 38,3 °. Blässe. Furunkel am Hinterkopf.

12. III. Gewicht 4200 g. Di. Bac. positiv. Furunkel am Hinterkopf vermehrt. Wunden am Hals abgeheilt. Eine kleine Stelle am Kopf mit gelbgrünlichen Borken von der Größe zweier Linsen, hat sich in der letzten Zeit vergrößert und stellt sich jetzt als Favus dar. Sie ist 5-Pfennigstück groß. Der Kopfumfang ist in der letzten Zeit auffallend gewachsen; die Fontanelle ist vorgewölbt.

19. III. Furunkulose am Hinterkopf verschlimmert.

23. III. Besserung der Furunkulose. Der Schädel des Kindes ist ausgesprochen hydrocephalisch. Die Schädelpartie überragt weit die Gesichtsfläche. Die Bulbi sind nach abwärts gerichtet. Die Nähte klaffen weit. Die große Fontanelle ist auffallend groß und umfaßt in ihrer Breite und Länge fast das ganze Schädeldach. Die Vorwölbung der Fontanelle erscheint links stärker als rechts. Kopfumfang 42,5 cm. Seitenabstände 10 : 11.

2. IV. Furunkel fast völlig abgeheilt. Die Spannung der Fontanelle hat wesentlich zugenommen. Seitenabstände 13 : 10. Sehr starke Venenzeichnung. Der subdurale Erguß schimmert mit bläulich-grauer Farbe auf beiden Seiten des Sinus sagittalis hindurch (s. Abbild. 9). Wegen der Furunkulose und des Favus wird von einer Fontanellenpunktion Abstand genommen. Lumbalpunktion normal.

27. IV. Kopfumfang 43,5. Die große Fontanelle geht in einem fingerbreiten Spalt bis an die Lambdanaht, nach vorne bis an die Nasenwurzel; ebenso breit sind die Coronarnähte. Die Psyche des Kindes zeigt keine Besonderheiten. Auffallend ist sein ruhiges Verhalten. Furunkulose abgeheilt.

7. V. Favus abgeheilt. Kopfumfang wieder vergrößert: 45 cm. Fontanelle unverändert. Injektion von Gelatine.

18. V. Das hydrocephalische Aussehen des Kindes scheint seinen Höhepunkt überschritten zu haben. Die bläulich durscheinende Färbung der Kopfhaut ist verschwunden. Die große Fontanelle ist weniger vorgewölbt als früher. Während die Stirnnaht sich geschlossen hat, sind der hintere Teil der Sagittalnaht sowie die Coronarnähte noch klaffend. Kopfumfang 44,5 cm.

24. 5. Kopfumfang 44,5 cm. Fontanelle 11 : 15.

9. VI. Kopfumfang 44 cm. Fontanelle 10,5 : 13. Kind ist viel lebhafter als früher.

21. VII. In Pflege entlassen.

4. Walter Krause, geb. 19. I. 1911; aufgenommen 26. I. 1911. Gewicht 3400 g Kräftiges Kind. Icterus neon. Stridor inspiratorius.

Ende Februar Diphtherie des harten Gaumens. Di. Bac. pos. 2000 J. E. Besserung. Ungestörte Rekonvaleszenz.

22. V. Alimentäre Intoxikation.

29. VI. Grippe, 10. VII. entlassen. Gewicht 4700 g.

29. VII. Masern, bis 9. IX. im Krankenhaus.

9. IX. bis 17. IX. in Pflege.

17. IX. Die Pflegemutter gibt an, daß sich das Kind plötzlich verändert haben soll. Es erbricht sehr viel und ist sehr unruhig, keine Krämpfe. Kein Trauma vorausgegangen.

Status: Sehr blasses, elend aussehendes Kind. In der Haut des rechten Ober- und Unterlides sehr zahlreiche, kleine punktförmige bis stecknadelkopfgroße Blutungen, desgleichen eine flächenhafte Hämorrhagie in der Konjunktiva bulbi im Lidspaltenbereich (hanfkorngroß). Auch die Haut der Nasenwurzel und der linke innere Augenwinkel zeigen kleinere Hämorrhagien. Die übrige Körperhaut frei. Augenbewegungen frei. Pupillen gleich weit, reagieren prompt auf Lichteinfall. Augenhintergrund o. B. Gewicht 4600 g.

Schädel: Andeutung von Craniotabes. Größter Umfang 41 1/2 cm. Fontanelle vorgewölbt, gespannt. Weite 3,5 : 3,5. Venenerweiterung. Patellarreflexe von normaler Intensität. Bewegungen der Extremitäten allseits unbehindert. Stirn hochgezogen, so daß die Sklera über der Iris erscheint. Keine Vorwölbung des Stirnbeins, vielmehr Erweiterung des Schädels nach allen Dimensionen.

Fontanellenpunktion ergibt beiderseits ein unter starkem Druck sich entleerendes Punktat, das viel rote Blutkörperchen enthält und nach dem Absetzen bernsteingelb ist.

Lumbalpunktion: Vollkommen klarer Liquor.

Puls: Unregelmäßig, 110, mäßig gefüllt. Leichte Stimmritzenkrämpfe. Facialis angedeutet. K.Ö.Z. = 10 M.A. Leichte Neigung zu Untertemperaturen. Das Kind erbricht außerordentlich viel. Stühle gut. Abdomen o. B.

19. IX. Ödem der Kopfhaut rechts in der Umgebung der Einstichstelle. Keine entzündlichen Erscheinungen.

22. IX. Noch leichte Infiltration der Einstichstelle der rechten Seite. Fontanelle au niveau des Schädelknochens. Die Hämorrhagien in der Umgebung der Augen befinden sich in Resorption. Reflexe normal. Facialis negativ. Keine Nackensteifigkeit. Puls 120, regelmäßig. Untertemperatur.

23. IX. Etwas Husten. Temperatur 37,7 °. Erbricht viel. Stühle gut.

25. IX. Viel Erbrechen. Puls 120. Fontanellenpunktion: Bersteingelber Liquor und Blut, unter starkem Druck im Strahle entleert. Färbung scheinbar etwas dunkler als das erste Mal. Augenhintergrund o. B.

2. X. Zeitweises Erbrechen, es läßt nach. Seit gestern sehr unruhig. Fontanelle wieder stark gespannt. Keine frischen Blutungen. Reflexe o. B.

4. X. Fontanelle wieder sehr stark vorgewölbt und gespannt. Liquor wie das letztemal. Eiweißgehalt gewogen: 8 Prom.

9. X. Kopfumfang 43,5 cm.

16. X. Da die Fontanelle wieder sehr stark vorgewölbt ist, wird abermals eine Fontanellenpunktion vorgenommen. Wieder unter mäßigem Druck Entleerung einer Flüssigkeit von derselben Beschaffenheit. Eiweißgehalt 10 Prom.

19. X. Kopfumfang 44 cm. Kein Erbrechen mehr.

31. X. Kopfumfang 44,5.

1. XI. Der Kopf wächst zusehends nach allen Dimensionen. Am wenigsten die Stirnbeine vorgewölbt. Fontanelle sehr gespannt. Fontanellenpunktion: Rechts Entleerung von 20, links von 50 ccm Flüssigkeit von der beschriebenen Beschaffenheit. Eiweißgehalt 12 bis 14 Prom. (Esbach.)

10. XI. Das Kind hat nach vorherigem Gewichtsstillstand in den letzten Tagen einige 100 g zugenommen. Große Blässe, im ganzen jedoch munter, lacht, spielt. Kopfumfang 45 cm. Kranznaht klafft weit auseinander, so daß man

den kleinen Finger dazwischenlegen kann. Fontanelle sehr weit. 4,5 : 4,25, sehr stark vorgewölbt.

14. XI. Kopfumfang 45,5 cm. Keine Erscheinung von seiten des Sensoriums. Injektion von 10 ccm Gelatine Merck unter die Bauchhaut.

23. XI. Das Kind ist munter, nimmt gut zu. Augenhintergrund o. B. Kopfumfang 45,5 cm.

2. XII. Kopfumfang 44,75 cm. Fontanelle eingesunken, weich, nicht gespannt.

12. XII. Kopfumfang 45 cm. Wohlbefinden. Gute Gewichtszunahme.

20. XII. Kopfumfang 45,5 cm. Wohlbefinden. Injektion von 10 ccm Gelatine Merck.

19. I. 1912. Kopfumfang 45 cm. Fontanelle schmäler: 3,5 : 3,5.

27. I. Kopfumfang 45,25 cm. Fontanelle weich, nicht vorgewölbt. Schädelknochen scheinen sich zu schließen.

13. II. Kopfumfang 45,75 cm. Die Fontanelle ist eingesunken, kleiner.

29. II. Kopfumfang 45,5 cm. Fontanelle ist $^1/_2$ markstückgroß. Suturen geschlossen.

23. III. Entlassen. Fontanelle 2 Fingerkuppen breit. Keine psychischen Abweichungen. Keine Störung der Intelligenz.

12. V. 1920. Nachuntersuchung (9 Jahre alt). Seinem Alter entsprechend groß. Geistig normal entwickelt. Schulkenntnisse gut. Auffallend ist die Größe des Schädels, 54 cm. Ossa parietalia seitlich vorgewölbt. Augen o. B. Sehnenreflexe normal. Die Pflegemutter, bei der er sich seit seinem 2. Lebensjahre befindet, gibt an, daß er sich von seinen Spielkameraden nur durch seinen Jähzorn unterscheidet. Er ist Bettnässer.

5. Franz Hartmann, geb. 24. I. 1910, aufgen. 10. VI. 1910. Kind wird ohne Anamnese hereingebracht. Gewicht 4900 g, mageres, zurückgebliebenes Kind. Hypospadie.

16. VI. in Pflege.

5. XII. aus Pflege zurück. Auffallend ist der große Schädel, die Fontanelle ist sehr weit und vorgewölbt. Keine auffallende Rachitis. Milz palpabel. Kopfumfang 48 cm. Augenhintergrund o. B. Reflexe normal. Muskulatur und Fettpolster schwach entwickelt.

23. XII. Husten und Schnupfen.

26. XII. wegen Diphtherie ins Krankenhaus verlegt.

10. I. 1911 Wiederaufnahme. Gewicht 5800 g. Etwas Schnupfen und Husten. Kopfumfang 48 cm.

15. I. Fieber. Lungen: spärliche bronchitische Geräusche, Atmung nicht beschleunigt, hustet ein wenig. Leib stark meteoristisch. Reflexe normal. Leichter Nystagmus horizontalis des linken Auges. Die Fontanelle ist stark vorgewölbt, sehr weit. Suturen kleinfingerbreit. Augenhintergrund o. B. Die Punktion der Fontanelle ergibt links ein dunkelbordeauxrotes, dickflüssiges, die rechte Seite ein bernsteingelbes Punktat.

Nach dem Absetzen erscheint die Säule des 1. Punktates schön burgunderrot, am Boden einhalbfingerhut hoher Satz von gelblich-rosaroter Farbe; mikroskopisch erweist sich dieser Satz aus blassen, ausgelaugten, sehr schlecht färbbaren roten Blutkörperchen bestehend. Die Zahl der weißen Blutkörperchen erscheint etwas vermehrt. Auf der rechten Seite bernsteingelbes Punktat. Spuren Fibrin am Boden, rote Blutkörperchen. Bakteriologische Untersuchung (Dr. Seligmann): die blutige Punktionsflüssigkeit war steril. Lumbalpunktion: Liq. cerebrospin. wasserhell, Druck nicht erhöht.

17. I. Kind ist sehr unruhig. Keine Änderung im Befinden.

20. I. Febris continua. (Abb. 18.) Sehr unruhig. Nahrungsaufnahme schlecht. Leib aufgetrieben. Vergrößerte seitliche Hals- und Nackendrüsen. Pharyngitis. Fontanelle straff vorgewölbt.

1. II. Seit 10 Tagen allmähliche Entfieberung, ruhiger. Augenhintergrund normal (Dr. Simon).

5. II. Fieber. Husten. Drüsenschwellung am Hals.

18. II. Fieber abgesunken. Kopfumfang 48,5. Temperatur 38,7. Sehr unruhig, schreit sehr viel. Mangelhafte Nahrungsaufnahme. Husten. Schnupfen, dieser ist vorübergehend blutig. Liegt mit extrem adduzierten Beinen im Bett. Nackensteifigkeit. Nystagmus horizontalis. Otitis media beiderseits. Sehnenreflex an den Beinen nicht auslösbar. Kopfumfang 48,5.

10. II. Der blutige Schnupfen verschlimmert. Di. Bac.: positiv. 2000 I. E. Heilserum.

22. II. Kein blutiger Schnupfen mehr. Di. Bac.: negativ.

8. III. Kopfumfang 48.

30. III. Kopfumfang 47,5.

6. IV. Wird in die Heimat entlassen. Gewicht 6220 g. Kind ist munter.

6. XI. 1913. Auf Anfrage teilt Herr Geheimrat Taube in Leipzig mit, daß das Kind noch nicht gehen und stehen kann, daß es aber geistig sich normal zu entwickeln beginne.

6. Rolf Mannheimer, geb. 2. VIII. 1913; aufgen. 20. X. 1913. Atrophisches, neuropathisches Kind. Gewicht 3000 g. Keine Anamnese. Das Kind ist außerordentlich unruhig, bewegt den ganzen Körper wild. Große, weitaufgerissene Augen. Schreit sehr viel. Leichte Fiebertemperaturen. Innere Organe o. B. Schnupfen.

30. X. 39°, Fieber. Eitriger Darmkatarrh.

13. XI. Darmkatarrh gebessert. Schnupfen, Husten. Urin o. B.

4. XII. Nimmt zu. Schnupfen. Der nervöse Gesichtsausdruck des Kindes ist ruhiger geworden.

18. I. 1914. Blutiger Schnupfen. K.O.Z.: 4.

26. I. Pharyngitis.

8. II. Lymphadenitis colli. Craniotabes. Fieber. Alb. 0. Sed. o. B.

12. II. Temperatur ist wieder normal. Drüsenschwellung am Hals besteht noch. Seit einigen Tagen große Appetitlosigkeit. Außerordentlich unruhig. Schreit ohne Grund plötzlich auf, schreckhaft, mager. Unruhiger Gesichtsausdruck, leichte Protrusio bulborum. Fontanelle gespannt. Reflexe lebhaft. Fac. 0, leichte Bronchitis.

10. III. Große Appetitlosigkeit. Sondenfütterung. Furunkulose, leichte Fiebertemperatur.

18. III. Bronchitis. Fieber bis 39°. Gewicht 4900 g.

28. III. In letzter Zeit ist der Kopfumfang auffallend stark gewachsen. Der Schädel erscheint ballonartig aufgetrieben. Die Stirn tritt stark hervor. Die Fontanelle 7,5 : 7,5, sehr stark gespannt und vorgewölbt. Die Nähte sind gesprengt, die Koronarnaht ist fingerbreit, die Sagittalnaht $1^1/_2$ Finger breit. Auffallend ist eine eigentümlich bläuliche durchscheinende Verfärbung der Haut im Bereich des Vorderhauptes, in deren Mitte sich ein Streifen mit normal gefärbter Haut befindet. Rachitis. Sehnenreflexe normal. Keine Spasmen, keine Bewußtseinsstörungen. Kopfumfang 45 cm (Abb. 9). Augenspiegel: links: Papillengrenzen verschwommen. Papille grau, Netzhaut ödematös, keine Blutungen; rechts: Papillengrenze unscharf, grau, Venen auf beiden Seiten geschlängelt.

6. IV. Lumbalpunktion: Punktat klar, Spur Blut. Druck 27 cm. Nißl: 0,1 Prom., Phase R.-O., Phase N.-O. keine Zellenvermehrung.

7. IV. Fontanellenpunktion: Unter starkem Druck wird beiderseits ein bernsteingelbes, leicht blutig getrübtes Punktat entleert (je 20 ccm). Kein Nachsickern aus dem Stichkanal. Kopfumfang nach der Punktion: 43.5 cm. Fontanelle weniger gespannt.

9. IV. Keine Reaktion an der Einstichstelle. Untersuchung des Fontanellenpunktats: spez. Gewicht nach Absetzen der Erythrocyten 1008 bis 1010. Eiweißgehalt (Eßbach): links 14 Prom.; rechts 15 Prom. Refraktometrisch 1,40 Proz. 10 ccm Gelatine subcutan.

16. IV. Kopfumfang 43,5 cm. Bronchitis. Ruhiger.

23. IV. Wieder sehr unruhig. Hochgradige Blässe der Haut und Schleimhäute. Kopfhaut noch immer bläulich durchschimmernd. Fontanelle wieder stark gespannt. Kopfumfang 44,75 cm. Atmung beschleunigt. Häufig plötzliches lautes durchdringendes Aufschreien (Cri hydrocephalic). Fontanelle vorgewölbt, gespannt. Bronchitis. Hämoglobin 43 Proz. Urin: makroskopisch, hämorrhagisch; mikroskopisch: rote Blutkörperchen, Leukocyten. Es wird Barlow angenommen. (?)

26. IV. 10 g Gelatine, rohe Milch.

5. V. Wesentliche Besserung des Gesamtbefindens. Verhalten ruhiger. Kopfumfang 44,5 cm. Fontanelle weniger gespannt. Urin: vereinzelte Leukocyten und Erythrocyten.

13. V. 10 g Gelatine. Kopfumfang 45 cm.

23. V. Bronchopneumonie.

27. V. Schwerer Allgemeinzustand. Pneumonie. Im Urin nur Leukocyten.

30. V. Entfiebert. Kopfumfang 44,5 cm. Allgemeinzustand wesentlich gebessert. Fontanelle eingesunken.

10. VI. Urin o. B. Gutes Allgemeinbefinden.

24. VI. In Pflege entlassen.

Nachuntersuchung am 25. V. 1920 (7 Jahre alt). M. befindet sich in einer Anstalt für imbecille Kinder. Er ist klein und mager. Er ist Bettnässer und leidet an unruhigem Schlaf. Die Augen werden im Schlaf nicht ganz geschlossen. Tagsüber ist das Kind auffallend ruhig, sitzt meist beschäftigungslos allein und beteiligt sich nicht an den Spielen der anderen. Er ist von freundlicher Gemütsart. Sein Schädel stellt eine sonderbare Mischform von Turm- und Quadratschädel dar. Seine Gestalt ist fast ganz quadratisch, der Umfang nicht größer als normal; die Stirnhöcker sind vorspringend. Oben ist der Schädel flach. Der Blick ist meist stier und ausdruckslos in die Ferne gerichtet. M. besitzt nur einen sehr geringen Sprachschatz, die Aussprache ist undeutlich. Sehschärfe anscheinend nicht vermindert (?). Er erhält erst seit kurzem Schulunterricht in der Anstalt. Die Lehrer halten ihn für sehr beschränkt bildungsfähig.

7. Margarethe Sommer, geb. 21. IV. 1911; aufgenommen 2. VIII. 1911. Gewicht 5550 g. Gut aussehendes agiles Kind mit beträchtlichen Hypertonien der Arm- und Beinmuskulatur. Sonst nichts wahrnehmbar.

Entlassen 14. VIII. 1911.

Wiederaufnahme am 29. VIII. 1911. Gewicht 5550 g. Die Pflegemutter gibt das Kind ab, weil es seit einigen Tagen benommen ist, sehr viel schreit, fast gar nicht schläft und die Nahrung verweigert. Stuhl gut.

Status: Sehr mattes, blasses Kind, in leicht somnolentem Zustand, trinkt leidlich, schläft viel, schreit sehr häufig unmotiviert laut und durchdringend auf (Cri hydrocephalic). Leichte Nackenstarre. Große Hyperästhesie des ganzen Körpers. Kernig 0, Reflexe nicht verändert. Kein Brudzinski. Augenhintergrund o. B. Pupillen reagieren. Facialisphänomen 0. Innere Organe o. B. Keine Zeichen einer Ernährungsstörung. Fontanelle klein, 1 : 1 cm, nicht deutlich vorgewölbt. Rachitischer Rosenkranz, Craniotabes, Epiphysenverdickungen.

Lumbalpunktion: Blutiger Liquor cerebrospin. unter erhöhtem Druck entleert. Steril.

31. VIII. Keine Erscheinungen von seiten des Sensoriums mehr. Reflexe normal. Lacht. Leichte Nackensteifigkeit noch vorhanden.

Lumbalpunktion: Punktat enthält wieder Blut (artificiell). Keine Erhöhung des Druckes.

2. IX. Keine meningealen Erscheinungen mehr. Kind ist vollkommen munter, lacht. Kein sonstiges pathologisches Verhalten mehr nachweisbar. Dies auffallend schnelle Verschwinden aller Erscheinungen sowie eine merkliche Vergrößerung des Schädels, die sich auf die ganze Figuration, also nach vorn und nach oben, bezieht, die seitlich etwas abstehenden Scheitelbeine, die hochgezogenen Augenbrauen

ließen die Vermutung auf eine Pachymeningitis auftauchen. Trotz der Kleinheit der Fontanelle (1 : 1) wurde sie aufrechterhalten. Suturen nicht klaffend.

19. IX. Die Fontanellenpunktion bestätigt denn auch die Vermutung. Es wurde bei dieser ein bernsteingelbes, mit Blutkörperchen versetztes Transsudat entleert. Beim Kochen tritt eine geringe Trübung ein, nach Zusatz von Essigsäure fällt viel Eiweiß aus. Kopfumfang 42,2 cm.

Lumbalpunktion: Klarer Liquor mit normalem Eiweißgehalt.

25. IX. Die heute vorgenommene Fontanellen- und Lumbalpunktion ergibt dasselbe Resultat.

31. X. Das Kind gedeiht in der Folgezeit ungestört. Intelligenz vollkommen intakt. Geheilt entlassen. Kopfumfang 41,7 cm.

I. VI. 1912. Nachuntersuchung: Läuft, ist anscheinend klug, spricht schon eine große Anzahl Wörter. Keine Sehstörung. Kopfumfang 42,3 cm.

Mai 1920 (9 Jahre alt). Aus den Pflegeakten geht hervor, daß das Kind mager und elend ist. 1919 ist es mehrere Monate wegen Enuresis in Krankenhausbehandlung gewesen. Das Kind befindet sich auf dem Lande. Der Waisenpfleger berichtet, daß das Kind sich gut zu entwickeln anfange. Der Kopf sei nicht auffallend in seiner Form. Es verhalte sich psychisch völlig normal. Es sei sauber. Es besuche seit Ostern die 5. Klasse der 7klassigen Volksschule. Die Sehkraft sei unvermindert.

In diesen Krankengeschichten haben wir die leichtesten Fälle der Pachymeningitis haemorrhagica interna vor uns. Außer der Vergrößerung des Schädels, die niemals fehlte, sahen wir fast völlige Symptomlosigkeit, dann die leichteren Anzeichen des Hirndruckes in Gestalt von Erbrechen, Unruhe, Schreien, weinerlicher Gemütsstimmung, Schmerzhaftigkeit des Kopfes, dann aber schon Nystagmus, leichte Nackensteifigkeit, Steigerung der Sehnenreflexe, Augenhintergrundsblutungen, Stauungspapille.

Diese letzteren schon erheblicheren Manifestationen leiten bereits zu der zweiten Form hinüber.

II.

Die Erscheinungen des Hirndruckes sind bei der zweiten Form erheblich gesteigert. Der Krankheitsbeginn ist gekennzeichnet durch akute Reizerscheinungen an der Hirnrinde und durch basale Nervensymptome. Die Störung des Allgemeinbefindens ist schwerer. Leichte Temperaturerhöhungen und Pulsbeschleunigung stellen sich ein. Das Erbrechen, die motorische Unruhe, das Schreien und Kreischen ist heftiger und von längerer Dauer als bei der ersten Gruppe. Der Kopfschmerz ist intensiver, die Kinder greifen mit beiden Händen weinend und jammernd nach dem Kopf, der Gesichtsausdruck ist ängstlich, die Angst steigert sich, wenn sich jemand dem Bettchen nähert. Jede Berührung des Körpers, besonders des Kopfes, wird von lautem Weinen begleitet. Bisweilen sind die Kinder besonders während der ersten 8 Tage benommen. Eingeleitet wird der Zustand in 60 bis 70 Proz. der Fälle von Krämpfen. Diese sind das hervorstechendste Symptom. Sie können einmal auftreten und nur kurze Zeit, Sekunden oder Minuten, anhalten, um für immer zu verschwinden, oder sie können sich über Tage oder Wochen hinziehen, mehrere Male am Tage auftreten, dann tageweise aussetzen und sich wiederholen. Sie können kontinuierlich in

schweren klonisch-tonischen Zuckungen den ganzen Körper schütteln oder nur einzelne Körperteile befallen, allmählich einem völligen Wohlbefinden weichen oder gelegentlich eines Rezidivs mit erneuter Wucht sich einstellen. Die Zwischenräume zwischen den Anfällen sind häufig von leichter Somnolenz, stets von einer weinerlichen oder ängstlichen Gemütsstimmung begleitet. In fast allen Fällen, in denen Konvulsionen von erheblicher Stärke auftreten, haben wir auch andere schwerere Zeichen des Hirndruckes und der Rindenreizung zu registrieren. Die Sehnenreflexe sind fast stets gesteigert, besonders an den unteren Extremitäten. Spasmen, Kontracturen der Extremitäten stellen sich ein; gewöhnlich persistieren sie über Wochen und Monate; sie können sich lösen, um mit einem neuen Erguß und neuer Steigerung des Hirndruckes wieder zu erscheinen.

Zu diesen allgemeinen Zeichen des Hirndruckes und der Rindenreizung gesellen sich in 25 bis 30 Proz. der Fälle basale Symptome: Nackensteifigkeit geringer Grade während der akuten Stadien ist ein häufiger Befund. Seltener sind Lähmungen im Gebiet der Hirnnerven, Abducens- und Internusparesen, Reizzustände im Gebiet des Oculomotorius in Gestalt von Augenzwinkern und Krämpfen im Gebiet des Facialis, Déviation conjugée, Nystagmus.

8. Otto Lutz, geb. 31. I. 1909; aufgenommen 2. V. 1909. Nach Mitteilung der Kgl. Charité war das Kind vom Februar bis März 6 Wochen lang wegen gonorrhoischer Conjunctivitis behandelt worden.

Erste Aufnahme: 2. V. 1909.

29. V. Entlassen mit einem Gewicht von 4400 g.

Gedieh zunächst in der Pflege gut. Anfang Juli Dyspepsie.

Am 18. VIII. wird das Kind mit schweren Krämpfen eingeliefert.

Status: Gut genährtes Kind. Turgor gut. Geringe Rachitis. Gewicht 6580 g. Fontanelle weit offen, Rosenkranz. Epiphysenverdickungen. In der Ruhe ist der Gemütszustand ganz heiter. Keine Schmerzensäußerungen. Drüsenvergrößerungen am Hals. Milz, Leber nicht palpabel. Reflexe nicht gesteigert. Die Schädelform zeigt auffallend hervorspringende Stirnpartie. Kopfumfang 44 cm. Brustumfang 39,5 cm. Fontanelle stark vorgewölbt, 3,5 : 3 cm. Keine Nackenstarre. Strabismus convergens. Lähmung des rechten Abducens. Auf dem linken Auge große Macula corneae.

Nach der Untersuchung $1^1/_4$ Stunden dauernder Krampfanfall. Klonische Zuckungen am ganzen Körper, völlige Bewußtlosigkeit. Schaum vor dem Mund. Innere Organe o. B. Spinalpunktion ergibt unter sehr starkem Druck blutig gefärbten Liquor. Nach dem Absetzen ist die Flüssigkeit wasserhell. Eiweißgehalt nicht vermehrt. Wa R. 0 Das Befinden des Kindes ist in der Folgezeit leidlich. Keine neuen Krampfanfälle. Das Kind ist häufig verstimmt. Ängstlicher Gesichtsausdruck.

7. IX. Fontanelle vorgewölbt, gespannt. Abducenslähmung rechts. Nystagmus rotatorius. Choreatiforme, spastisch ataktische Bewegungen der Arme. Rechter Arm wird stets adduciert gehalten und weniger bewegt. Patellarsehnenreflexe lebhaft.

13. IX. Augenspiegelbild: Rechtes Auge zeigt eine große Blutung in der Retina, die Papille zum Teil bedeckend Linkes Auge kleiner als rechtes, wegen der Trübung der Cornea nicht sichtbarer Augenhintergrund. Auf Grund dieses Befundes wird die Diagnose: Pachymeningitis haemorrhagica interna gestellt.

Fontanellenpunktion: Auf beiden Seiten ein bernsteingelbes, mit roten Blutkörperchen versetztes Punktat.

Lumbalpunktat wasserhell.

Kopfumfang 44,5 cm. 1. Gelatineinjektion von 10 ccm.

29. II. 2. Injektion von 10 ccm Gelatine. Der allgemeine Zustand bessert sich in der Folgezeit nicht. Urobilin im Harn nicht nachgewiesen.

13. X. Erneute Punktion der Fontanelle: auf beiden Seiten wird unter mäßigem Druck eine blutig-seröse Flüssigkeit entleert, die nach dem Abstehen wieder die oben geschilderten Eigenschaften besitzt. Lumbalflüssigkeit unter leichtem Druck entleert, wasserhell. 3. Injektion von 10 ccm Gelatine.

14. X. Die vor der Fontanellenpunktion vorgewölbte und gespannte Fontanelle ist heute eingesunken und weich.

21. X. 4. Injektion von 10 ccm Gelatine.

4. XI. 5. Injektion von 10 ccm Gelatine. Das Befinden des Kindes ist ungestört. Die Fontanelle ist ziemlich weich, nur leicht gewölbt.

7. XI. Seit gestern wieder eine wesentlich stärker gespannte Fontanelle. Zugleich Fieber (morgens 38°, abends 39°). Pulsbeschleunigung, Unruhe. Ganz leichter Schnupfen und Pharyngitis (ist schon einige Tage vorhanden). Kein Urobilin im Harn.

10. XI. Ruhiger. Fontanelle wieder eingesunken. Kopfumfang 45 cm.

16. XI. Fontanelle heute wieder plötzlich stark gespannt. Kein Urobilin im Harn. Leichte Pharyngitis und Schnupfen. Erhöhte Fontanellenspannung. Starke Unruhe. Sehr lebhafte Reflexe.

21. XI. Ohrenlaufen rechts.

2. XII. Die Fontanelle ist wieder vollkommen eingesunken. Status idem. Der Befund bleibt in den nächsten Wochen der gleiche.

30. XII. Abducenslähmung ist erheblich zurückgegangen. Patellarreflex noch lebhaft. Punktion im Bereich der großen Fontanelle rechts und links ergibt keine blutige Flüssigkeit mehr, sondern nur noch einige Tropfen serös-sanguinolenten Inhalts. Gutes Gedeihen in der Folgezeit.

Am 2. II. entlassen mit 8800 g Gewicht.

Nachuntersuchung: alle 14 Tage. Gutes Gedeihen in der Pflege.

11. V. 1910. Sehr gute Entwicklung, munter, lebhaft, frische Farbe, selbständige Stehversuche. Große Fontanelle fest geschlossen. Kopfumfang 47 cm. Lähmung des rechten Abducens verschwunden. Das Kind macht geistig einen vollkommen normalen Eindruck. Es nimmt lebhaften Anteil an allen Geschehnissen seiner Umgebung. Spricht schon einige Worte.

11. VII. Weitere ausgezeichnete körperliche und geistige Entwicklung. Läuft. Große Fontanelle fest geschlossen. Kopfumfang 48 cm.

Juni 1920. 11 Jahre. Nach Mitteilung der Eltern hat sich L. völlig normal entwickelt. Er ist ein guter, fleißiger Schüler. Intelligenz gut. In seinem psychischen Verhalten unterscheidet er sich nicht im geringsten von den andern Kindern. Körperlich ist er kräftig.

9. Margot Kreutz, geb. 7. XI. 1912, aufgenommen 4. I. 1913. Gewicht 4000 g. Gelbliche Gesichtsfarbe. Sattelnase. Blutiger Schnupfen. Infiltration der Unterlippe. Rhagaden an Handtellern und Fußsohlen. Am linken Bein ein gelblichrotes makulöses Exanthem. Lues congenita.

13. I. Milz und Leber vergrößert, geschwollen. Wa.R. pos. Blutiger Schnupfen. Di. Bac. in der Nase pos.

17. I. bis 3. III. Kur mit Hydr. jod. flavum. Während dieser Zeit gute Gewichtszunahme: bis 4900 g. Haut vollkommen intakt. Milz, Leber nicht mehr vergrößert.

12. III. Otitis media rechts.

7. IV. Keine luetischen Erscheinungen. Seit 8 Tagen wächst der Schädel auffallend. Die große Fontanelle ist stark vorgewölbt und gespannt; die Scheitelbeine sowie die Koronarnähte sind stark auseinandergewichen, so daß ein deutlicher Spalt klafft. Kopfumfang 41 cm. Das Kind ist sehr unruhig, faßt mit beiden Händen häufig an den Kopf. Keine Krampfanfälle. Kein Nystagmus.

8. IV. Fontanellenpunktion: Druck nicht besonders erhöht. Entleerung von etwa 25 ccm gelblich-blutiger Flüssigkeit. Lumbalpunktion: starker Druck, wasserklarer Liquor. Die Untersuchung des Fontanellenpunktats ergibt: bernsteingelbe klare Flüssigkeit mit einem Bodensatz Blutkörperchen. Geringe Fibringerinnsel an der Glaswand. Eiweißgehalt: 18 bis 20 Prom. auf beiden Seiten.

18. IV. Kopfumfang 41 cm. 10 ccm Gelatine subcutan.

26. IV. Kopfumfang 45 cm. Das Kind ist sehr blaß, unruhig. Nervensystem sonst o. B.

28. IV. Seit heute früh linksseitige Parese des Nervus Facialis. Stirn links glatt gegenüber der beim Schreien in Falten gezogenen rechten Seite. Beim Weinen vollständiger Stillstand der linksseitigen Gesichtsmuskulatur. Schlußunfähigkeit des linken Auges. Lidschlag fehlt. Mund schiefstehend. Beim Trinken fließt die Milch aus dem linken Mundwinkel. Linke Nasolabialfalte verstrichen. Diagnose: komplette peripherische Facialisparese (vorgestellt im Verein für innere Medizin und Kinderheilkunde am 28. IV. 1913, D. m. W. 1913, S. 1121).

22. V. Zunehmende Blässe. Facialislähmung besteht fort, doch wird bisweilen das linke Auge geschlossen. Keine weiteren Lähmungen nachweisbar. Keine Lueserscheinungen. Augen und Ohren intakt.

7. V. Kopfumfang 45,5 cm. 3. Gelatineinjektion. Wa.R. pos. Gewicht 5700 g. Beginn einer neuen Protojodkur.

15. V. Beim Lachen wird der linke Mundwinkel etwas verzogen: Kopfumfang 45,5 cm.

23. V. 4. Gelatineinjektion. Kopfumfang 44,5 cm.

29. V. Seit 2 Tagen keine Vorwölbung der großen Fontanelle mehr. Sie ist eingesunken. Die Nähte des Schädels scheinen sich genähert zu haben. Facialislähmung bedeutend gebessert. Stirnmuskulatur: links gleich rechts. Linkes Auge schließt sich wie rechts. Linke Nasolabialfalte noch verstrichen. Schwäche der Mundmuskulatur.

11. VI. Kopfumfang 44,5 cm. Kind ist schreckhaft, sonst aber munter. Gelatineinjektion.

18. VI. Fontanelle weiter eingesunken. Kopfumfang 44 cm. Beendigung der 2. Protojodkur. Keine weiteren luetischen Erscheinungen.

7. VII. Heute Nacht ein schwerer Anfall von Bewußtlosigkeit. Cyanose. Keine Krämpfe. Keine Temperatursteigerungen. An den Organen nichts nachweisbar.

18. VII. Seit dem Anfall am 7. VII. ist der Appetit schlechter. Gewichtsstillstand. Heute nacht 3 schwere Krampfanfälle. Klonische Zuckungen im linken Arm und Bein. Bulbi starr nach rechts gerichtet. Rechte Körperhälfte völlig unbeteiligt. Abends ziemlich heftiger Anfall von tonisch-klonischen Krämpfen. $1^1/_2$ Minuten Dauer. Eingeleitet von einem mehrere Sekunden dauernden tonischen Stadium beginnen zunächst in der linken Hand klonische Zuckungen, die auf den Oberarm und auf das Bein übergreifen. Plötzliches Herumwerfen der Bulbi nach rechts. Dieses Mal ist in mäßigem Grade auch das rechte Bein und der rechte Arm befallen. Nach Abklingen des Anfalles schläft das Kind schnell ein. Das linke Auge wird dabei nicht ganz geschlossen. Während der Krampfintervalle wird nur die rechte Körperhälfte spontan bewegt, während die linke bewegungslos daliegt.

19. VII. Keine Krämpfe mehr. Kind ist ruhiger. Nahrungsaufnahme gebessert.

20. VII. Kind munterer. Lumbalpunktion: Hämorrhagisch gefärbter Liquor. Wa.R. im Lumbalpunktat positiv. Beginn einer Schmierkur und Kal. jod.-Kur.

4. VIII. Kind ist munter. Sieht besser aus, hat jedoch in der letzten Zeit schlecht zugenommen. Facialisparese nur noch angedeutet. Im Urin geringe Mengen Albumen. Vereinzelte rote und zahlreiche weiße Blutkörperchen. Schmierkur ausgesetzt.

8. VIII. Leichte Ödeme an den Fußrücken.

28. VIII. Schmierkur wieder begonnen. Urin normal.

5. IX. Leidliches Befinden. Heute ohne Vorzeichen Krämpfe. Fac. negativ.

18. IX. Krämpfe. Gesichtsfarbe blau. Steifigkeit des ganzen Körpers. Bewußtlosigkeit. Augen verdreht. Kein Befund am Nervensystem mit Ausnahme der noch angedeuteten Facialisparese.

24. IX. Wieder Krampfanfall wie am 18.

1. X. Heute nacht wieder 2 Krampfanfälle. Die Lähmung des Mund-Facialis hat sich verschlimmert. Jodkali- und Schmierkur beendet.

15. X. In den letzten 14 Tagen mehrfache Wiederholungen der Krämpfe, die in Ohnmachten und Zuckungen des ganzen Körpers sich ausdrücken. Dauer des Anfalles bis 10 Minuten. Die Facialislähmung in den letzten Tagen verschlimmert. Fac. positiv. K.Ö.Z. 2,5 bis 3 MA.

3. XI. Blutigeitriger Darmkatarrh. Krämpfe sind weggeblieben. Fac.-Lähmung geringer.

20. XI. Otitis med. bds. Keine sonstigen Krankheitserscheinungen.

29. XI. Kind ist munter und vergnügt. Facialislähmung nur angedeutet. Der linke Arm wird weniger bewegt als der rechte.

2. XII. Spuren Albumen. Vereinzelte Leukocyten und Erythrocyten.

18. XII. Kein Ohrenlaufen mehr. Beide Arme gleichmäßig bewegt.

20. XII. Krämpfe. K.Ö.Z. 2,5 MA.

15. I. Kind hat in letzter Zeit zugenommen. Allgemeinbefinden gebessert. Keine Zeichen der Lues.

7. II. Anorexie in hohem Grade. Blaß, schlaffe Muskulatur. Fontanelle offen.

4. III. Nahrungsaufnahme besser. Keine Gewichtszunahme.

1. IV. Gewicht 7800 g. Große Anämie. Muskulatur sehr schlaff. Schädelrachitis. Zwiewuchs. Scheitelbeine etwas übereinandergeschoben. Keine luetischen Erscheinungen. Psychisch hat sich das Kind sehr gebessert; es spielt, verfolgt die Vorgänge im Saal, fixiert und lacht, hört, meldet sich zu den Mahlzeiten. Beginn einer Neosalvarsankur.

28. IV. Kind ist viel munterer und heiterer. Spielt, hat bessere Gesichtsfarbe. Sitzt allein. Wa.R. im Lumbalpunktat negativ.

13. V. Gutes Allgemeinbefinden. Wa.R. im Blut negativ.

6. VI. Die Besserung im psychischen Befinden schreitet fort, immer lebhaft und heiter, nimmt an allem teil.

13. VI. In Pflege entlassen. Facialisparese noch angedeutet.

Mai 1920. Das Kind starb Ende April 1920 an einer Meningitis tuberculosa. (Mitteilung des Oberlin-Kreiskrankenhauses in Nowawes). Seine Lues war seit dem 4. Lebensjahre nicht mehr behandelt worden, weil die Wa.R. immer negativ war. Es befand sich in einem Luetikerheim. Die Vorsteherin dieses Heims macht folgende Angaben: Das Kind war außerordentlich schwächlich und sehr nervös. Obwohl sanft und scheu von Gemütsart, hatte es oft Anfälle von Jähzorn, die unmotiviert kamen. Selbst in dem Milieu der kongenital luetischen Kinder fiel es durch seine starke geistige Zurückgebliebenheit auf. Von der Schule war es noch befreit ($7^1/_2$ Jahre). Es hatte nur einen sehr geringen Sprachschatz: Viele Gegenstände des täglichen Lebens bezeichnete es noch mit „eia, eia“. Am Schädel ist der Vorsteherin nichts Besonderes aufgefallen. Die Facialisparese bestand bis zum Tode des Kindes. Das Kind näßte nicht ein.

10. Margot Neufert, geb. 18. V. 1912; aufgenommen 31. V. 1912 als gesundes, kräftig entwickeltes Kind mit einem Gewicht von 3550 g. Eltern gesund. Bei der Flasche gute Gewichtszunahme.

16. VI. Husten, Schnupfen, Temperatur 38,2°.

6. VII. Schnupfen seit einigen Tagen blutig. Di.-Bazillen positiv.

18. VII. Schnupfen gebessert, nicht mehr blutig. 2 leichte laryngospastische Anfälle. K. Ö. Z. $>$ 6 + Facialis Ø.

20. VII. Keine Anfälle mehr. K.Ö.Z. $>$ 8. MA.

18. VIII. Gutes Gedeihen.

28. VIII. Schnupfen. Di.-Bazillen +.

17. IX. Entlassen in Pflege.

21. XI. Wiederaufnahme. Der Pflegemutter fällt seit etwa 8 Tagen auf, daß das Köpfchen größer geworden ist. Blutiger Schnupfen niemals beobachtet. Seit gestern Krämpfe. Gewicht 5650 g.

22. XI. Das Kind, das früher vollkommen normale Proportionen des Kopfes dargeboten hatte, zeigt eine ganz wesentliche Veränderung seiner Schädelform: Umfang 45,8 cm. Die Augen treten ein wenig hervor. Die Sclera über der Regenbogenhaut ist in weiter Ausdehnung sichtbar. Die Augenbrauen sind hochgezogen. Zeitweise tritt leichter Strabismus convergens ein. Leichter Nystagmus rotatorius. Augenspiegelbild: In beiden Glaskörpern streifenförmige Blutungen. In der Umgebung der Papille einige kleine rundliche Blutungen. Außerdem 1 oder 2 graubraun erscheinende Flecken mit etwas hellerem Hof, wahrscheinlich ältere Blutungen. Rechts neuritische Sehnervenatrophie. Papille in toto blaß. Grenzen nicht vollkommen scharf. Gefäße: Arterien sehr stark verengt, Venen in geringem Maße erweitert. Netzhaut in der Umgebung ödematös. Links neuritische Sehnervenatrophie. Netzhautgewebe etwas grauweißlich trüb. Die Grenzen leicht verschwommen. Nach unten an der Papille Netzhautödem. Art. stark verengt, Venen normal. An der Papille oben zwei streifenförmige Blutungen. Die große Fontanelle ist weit: 10 : 9 cm, sehr stark vorgewölbt und gespannt, die Kranznähte daumenbreit, die Stirn- und Pfeilnaht fingerbreit. Stirn- und Scheitelbeine mächtig auseinandergewichen. Lambdanaht schließt scheinbar. Das Kind ist sehr unruhig, hat Kopfschmerzen, da es dauernd mit den Händen an seinen Kopf faßt und bei jeder Berührung kläglich schreit. Gemütsstimmung ängstlich und traurig. Ohren o. B. Das Kind, das früher sein Köpfchen selbst gehoben hat, ist nicht mehr imstande, es aufrecht zu halten. Die Knochen des Schädels selbst sind nicht weich, die Reflexe an den unteren Extremitäten sind lebhaft, nicht gesteigert, der Tonus der Muskulatur nicht auffallend verändert. Die Gesichtsfarbe des Kindes ist blaß, der Ernährungszustand ein leidlich guter. Brustumfang 38,5 cm. Milz, Leber nicht vergrößert. Lungen, Herz o. B. Auf der linken Wange 2-Pfg.-Stück-große gelbliche grüne Verfärbung, die angeblich — nach Aussage der Pflegemutter — durch einen Stoß entstanden sein soll. Im Schlaf sind die Augen nicht völlig geschlossen, eine etwa 5 mm breite Lidspalte bleibt offen. Schnupfen. Keine sonstigen Blutungen. Keine rachitischen Zeichen. Urin o. B.

27. XI. Das Kind ist jetzt lebhaft, vergnügt. Keine Schmerzen des Kopfes, es läßt sich zarte wie brüske Berührungen des Kopfes gut gefallen. Nirgends Sensibilitätsstörungen.

28. XI. Lumbalpunktion: Wasserheller Liquor unter leicht erhöhtem Druck entleert, links 40, rechts 20 ccm. Bei der Fontanellenpunktion wird unter starkem Druck im Strahl eine gelblich-blutige Flüssigkeit entleert, die nach dem Absetzen die typische bernsteingelbe Farbe besitzt. Nach der Punktion ist die Fontanelle eingesunken, weich, schwappend. Die Hinterhauptschuppenränder liegen unter den Scheitelbeinen. Kein Nachsickern aus den Punktionsöffnungen. Nach der Punktion Befinden ungestört. Nystagmus verticalis. Leichtes Schielen. Fontanellenpunktat: Spez. Gew. 1010 g. Spuren von Fibrin. Ausstrich: Rote und weiße Blutkörperchen in normalem Verhältnis. Färbbarkeit gut. Formen der Blutkörperchen in normalen Verhältniszahlen. Esbach 12 bis 14 Prom. Gefrierpunktserniedrigung $\Delta = 0{,}487$. Kopfumfang 46 cm.

6. XII. Injektion von 10 ccm Gelatine Merck. Nachher sehr unruhig.

13. XII. Kopfumfang 46,5 cm. 2. Gelatine-Injektion 10 ccm.

19. XII. Kopfumfang 46,5 cm.

27. XII. Befinden nicht verändert. Die Augen können jetzt wieder ganz geschlossen werden. Schädel wie früher.

3. I. Das Kind ist seit etwa 4 bis 5 Tagen sehr blaß geworden, ist sehr unruhig. Hat wieder deutliche Schmerzsymptome am Kopf, greift mit beiden Händen nach ihm und weint bei der Berührung. Erbricht ziemlich viel. Exophthalmus etwas stärker. Der Schädel ist um 1 cm größer. Die Stirnnaht klafft

etwas mehr als vorher, reicht bis zur Nasenwurzel. Fontanelle stärker gespannt. Lacht viel weniger als früher. Strabismus geringer. Leichte Nackensteifigkeit.

7. I. Hochgradige Blässe, ist etwas munterer, hat weniger Schmerzen, lacht wieder. Schielt noch immer. Schädel unverändert. Fontanelle sehr gespannt. Reflexe o. B. Keine neuen Blutungen.

9. I. Auffallend große Blässe, Schleimhäute durchscheinend. Stimmung heute sehr schlecht. Das Kind liegt fast apathisch da. Augen wie früher. Greift wieder nach dem Köpfchen. Schmerzen bei Berührung des Kopfes wahrscheinlich.

10. I. Wesentliche Besserung des psychischen Verhaltens. Auffallend große Blässe. Schädel wie vorher.

13. I. Kopfumfang 48,5 cm. Temperatur 37,8°, 38,2°.

14. I. Seit 2 Tagen starker Schnupfen. Das Kind ist seit 2 Tagen wieder sehr mißgestimmt, greift häufig wieder nach dem Köpfchen. Zunehmende Blässe. Schmerzen bei Berührung des Kopfes. Temperatur 38,4°, 38,8°. Fontanelle sehr stark gespannt. Das Köpfchen kann nicht gehoben werden. Schlaf sehr gering. Die Augen werden wieder beim Schlafen nicht völlig geschlossen. Keine sonstigen Störungen. Puls 124.

15. I. Schlechtes Allgemeinbefinden. Temperatur 38,6°, 39,2°. Augenhintergrund (Dr. Ginsberg und Dr. Simon): Leichter Nystagmus. R. am hinteren Pol überpapillengroße, unscharf begrenzte, hellrote Blutung, außerdem eine ziemliche Anzahl punktförmiger Blutungen in der Umgebung der Papille, hauptsächlich oben und unten. Sehnerven vollkommen atrophisch verfärbt, opak. Grenzen nicht ganz scharf. Gefäße äußerst stark verengt, Venen nicht mehr geschlängelt.

L. Papille und Gefäße wie rechts, oberhalb der Papille zahlreiche punktförmige Blutungen, unterhalb der Papille ebenfalls ganz kleine punktförmige und eine Anzahl stecknadelkopfgroße Blutungen in Gruppen.

Enorme durchscheinende Blässe. Schleimhäute weiß, Ohren durchsichtig. Sehr unruhig. Erbricht viel, starker Schnupfen. Keine Krämpfe. Leichter Nystagmus. Das Kind ist sehr verstimmt. Keine Spasmen, keine Steifigkeit.

Lumbalpunktion: In der Ruhelage wird ein wasserheller durchsichtiger Liquor unter einem Druck von 380 mm entleert. Keine Gelbfärbung, keine Trübung. Eiweißgehalt nicht vermehrt.

Der Kopfumfang ist in den letzten Wochen um 3 cm gewachsen. Die Fontanelle ist kolossal gespannt und erweitert. Die Augen werden im Schlafe wieder nicht geschlossen, sie sind halb geöffnet. Die Kranz- und Stirnnaht daumenbreit. Kopfvenen etwas erweitert. Kopfhaut sehr empfindlich. Fontanellenpunktion: Bei der Punktion wird unter starkem Druck im Strahle eine sehr stark blutige, dunkelbordeauxrote Flüssigkeit, auf der rechten Seite etwa 50 ccm, auf der linken Seite 40 ccm, entleert. Nach der Punktion sind die Kranznähte aufeinandergeschoben. Der Kopfumfang beträgt 1,5 cm weniger (47,5 cm). Der Schädel hat jedoch bald seine alte Gestalt angenommen. Puls nach der Punktion kräftiger, regelmäßig und gut gefüllt. Die Flüssigkeit sickert nicht nach.

Rechts. Nach Absetzen der Flüssigkeit zeigt sich nach 24 Stunden eine bordeauxrote Flüssigkeit, unten eine Schicht von roten Blutkörperchen etwa $^1/_3$ der Säule, links etwa $^1/_6$ der Säule. Der Eiweißgehalt ist sehr hoch. Bei dreifacher Verdünnung mit Urin reicht die Säule bis zur Marke U. (Esbach.) Spezifisches Gewicht rechts 1020 g, links etwas weniger. Bakteriol. Bef.: Mikroskop. und kulturell steril. Liquor ist nicht nachgesickert. Kein Ödem der Kopfhaut.

16. I. Temperatur 39°, abends 37°.

17. I. Seit gestern abend Entfieberung. Kind ist heute wesentlich munterer; Fontanelle wieder sehr gewölbt. Umfang 47,8 bis 48 cm. Heute weniger Schmerzen des Kopfes. Das Lippenrot ist so blaß, daß es sich von der umgebenden Haut kaum abhebt.

3. II. Das Kind interessiert sich wieder für die Umgebung. Die Hautdecken und Schleimhäute sind noch auffällig blaß. Der Nystagmus noch immer in seiner kleinschlägigen Form vorhanden. Die Blickrichtung des rechten Auges zeigt oft Divergenzstellung. Jeden Morgen erbricht das Kind ca. 1 Std. nach der Nahrungs-

aufnahme im Bogen. Die Fontanelle ist weniger gespannt als früher. Das linke Auge wird im Schlaf noch nicht ganz geschlossen, es bleibt eine etwa 2 mm breite Lidspalte. Das rechte Auge ist geschlossen.

5. II. Kopfumfang 47,5 cm.

11. II. Auffallende Druckempfindlichkeit, hauptsächlich des Hinterkopfes. Das Atemgeräusch über beiden Lungen ist rein vesikulär, rechts untermischt mit Pfeifen und Giemen. Nystagmus unverändert. Das Aussehen des Kindes ist auffallend blaß, der Ausdruck der Augen matt.

15. II. Das Kind ist sehr apathisch. Kein neuer Erguß. Fontanelle eingesunken, auch die Suturen sind nicht mehr so weit wie früher. Schmerzhaftigkeit des Hinterkopfes. Sehr große Blässe. Weint bei jeder Berührung. Nahrungsaufnahme schlecht. Die Augen werden beide nicht vollkommen geschlossen. Kopfumfang 46,5 cm.

4. III. Die Besserung im Befinden macht stete Fortschritte. Das Kind lächelt wieder, ist munterer und nimmt lebhaften Anteil an der Umgebung. Die Kopfknochen erscheinen beträchtlich konsolidiert. Die Hinterhauptschuppe ist nur an den Nahtstellen noch eindrückbar. Die große Fontanelle erscheint eingesunken, so daß der Kopf in der Mitte kahnförmig vertieft ist. Die Fontanelle mißt im Längsdurchmesser 8 cm, im Querdurchmesser 4,5 cm. Kopfumfang i. d. Höhe der Augenbrauen 42,5 cm, in der Höhe der Tubera frontalia 45 cm. Leichter Strabismus convergens. Nystagmus besteht unverändert fort. Die Blässe ist geringer geworden.

6. IV. Das psychische Verhalten des Kindes hat sich ganz beträchtlich gebessert. Es ist munter, heiter, spielt viel, hat offenbar keine Schmerzen mehr. Die Bewegungen sind koordiniert. Die Augenmuskeln zeigen noch einen leichten Strabismus. (Parese des rechten Abducens.) Nystagmus horizontalis und verticalis. Die Fontanelle ist eingesunken. Die Stirnbeine haben sich unter die Scheitelbeine geschoben. Auf der linken Seite sind die Knochen auf der Höhe des Scheitels an der Berührungsstelle in Größe eines Talers sehr weich, eindrückbar und von unregelmäßiger Oberfläche. Kopfumfang 44,75 cm. Das Occiput ist in seinen peripheren Teilen etwas weich, es ist unter die Scheitelbeine geschoben. Der große Umfang des Schädels macht sich nicht mehr so deutlich wie früher bemerkbar. Gehör gut. Verfolgt vorgehaltene Gegenstände mit den Augen.

16. V. Seit Anfang Mai nimmt das Kind, nachdem es von Ende Dezember 1912 bis Ende April 1913 kaum vorwärts gekommen war, im Gewicht langsam zu. Es besteht noch eine leichte Parese des rechten Abducens. Schädelformation hat sich, gegen 5 Wochen vorher, nicht weiter verändert, nur der Umfang des Schädels ist wieder etwas kleiner geworden. 45 cm Kopfumfang.

14. VI. 1913. Entlassen.

Nachuntersuchung: 5. V. 1920. 8 Jahr alt. Die intelligente Pflegemutter, bei der sich das Kind seit seinem 2. Lebensjahre befindet, gibt an, daß das Kind „sehr nervös und zitterig" sei. Es sei sehr unruhig, lache sehr viel, besonders des Nachts wache sie oft wegen des lauten Lachens des Kindes auf. Sie glaubte oft, es sei nicht „richtig" mit ihm. Dagegen komme das Kind in der Schule sehr gut mit, besuche die Volksschule und zeige sich im selbständigen Einholen von Lebensmitteln und in anderen Einkäufen stets sehr klug. Näßt nicht ein.

Status: Auffallend mageres Kind von normaler Größe. Schädelbildung nicht abnorm.

Andeutung von atetotischen Bewegungen in den Händen. Große motorische Unruhe. Grimassieren leichter Art. Reflexe o. B. Rechnet, liest, schreibt ihrem Alter entsprechend.

Ophthalmol. Befund (Univ. Augenklinik): Leichte Abducensparese bds. R > L. Nystagmus rotatorius beim Blick nach links. Sehschärfe R = $^1/_{50}$, L = $^5/_{20}$. Akkommodation R = N 12, L = N 3 in 15 cm.

Augenhintergrund: Neuritische Opticusatrophie bds. Arterien eng. In der Nähe der Papillen an den Gefäßen feine bindegewebige Veränderungen in der Art der Retinitis proliferans.

11. Hans Olewski (Findling), geb. 24. VIII. 1910; aufgenommen 3. IX. 1910. Gewicht 4000 g.

10. IX. Dyspepsie.

27. IX. Gewichtsturz. Intoxikation.

30. IX. Panaritium. Pyodermie. Ernährungsstörung in Reparation.

3. X. Schnupfen, sehr blaß.

23. XII. bis 4. I. 1911 in Pflege: Blasses munteres Kind. Nach Angabe der Pflegemutter war das Kind immer unruhig, schrie viel ohne Grund. Einige Furunkel. Am 3. I. morgens nach unruhiger Nacht starkes Erbrechen, Verfall, matt, ganz verändert. Erbricht alles. Zustand wird bedrohlich. Keine Trauma. Aufnahme ins Waisenhaus.

4. I. Status: Schwerer Zustand. Große Blässe. Tiefe Benommenheit. Regungslosigkeit, plötzliches Aufschreien. Steife Arme und Beine. Geringe Reaktion auf Schmerzreiz. Hyperästhesie des Kopfes bei Beklopfen des Schädels. Kein Opisthotonus. Kopf in Beugestellung fixiert, Zurückbiegen des Kopfes bewirkt deutlichen Widerstand und verursacht Schmerzen. Kernig 0. Vasomotorische Erregbarkeit gesteigert. Keine Lähmungen. Patellar-, Achilles-, Biceps-, Masseterreflexe sehr gesteigert. Pupillen mittelweit. Schwache Reaktion auf Lichteinfall. Puls 80 (72), Atmung 26, unregelmäßig. Keine Dyspnoe. Augenhintergrund o. B., leichte Untertemperatur, später normal. Alte Furunkelnarben. Drüsen des Halses, der Achselhöhle vergrößert. Kopfumfang 41 cm. Brustumfang 35 cm. Länge 62 cm. Gewicht 4650 g. Große Fontanelle 5 : 5 cm, stark gespannt, teigige Konsistenz, ungleichmäßig gewölbt, l > r. Viel Erbrechen. Abdomen: etwas aufgetrieben. Ohren o. B.

Lumbalpunktion: o. B.

Fontanellenpunktion: Im hohen Bogen spritzt eine blutig-seröse Flüssigkeit heraus, es werden etwa 25 ccm abgelassen. Nach 24stündigem Stehen erscheint die über dem blutigen Bodensatz stehende Flüssigkeit ockergelb gefärbt.

Eiweißgehalt. Dicke Trübung.

5. I. Keine Absonderung aus der Punktionsstelle. Starke langanhaltende Klonisch-tonische Krämpfe. Fontanelle eingesunken. Bewußtseinsstörung.

Augenhintergrund: Starke Füllung der Gefäße. Papillen blaß. 6 Uhr abends: Trotz Chloralhydrat Krämpfe. Tonische Starre, klonische Zuckungen. Auf Chloroformnarkose Krämpfesistierung.

6. I. Kind munterer, keine Krämpfe mehr. Reflexe gesteigert, Kopf druckempfindlich. Fontanelle nicht gespannt.

9. I. Keine Krämpfe mehr. Munter, normaler Eindruck. Fontanelle links noch etwas gespannt. Spasmen. Reflexe gesteigert. K.Ö.Z. > 5 MA.

11. I. Seit gestern wieder unruhiger. Schlechteres Aussehen. Mehr Spasmen. Reflexe erhöht. Fontanelle wieder stark gespannt l. > r., erscheint mehr vorgewölbt Temporalvenen l. > r.

14. I. Ruhiger, Asymmetrie des Schädels, linke Schädelhälfte mehr aufgetrieben als rechte.

Lumbalpunktion: Unter Druck klarer Liquor. Druck 350.

Fontanellenpunktion: Einige Tropfen blutiger Flüssigkeit. Bakteriolog. Untersuchung: Fontanellenpunktat steril. Fontanelle nach Punktion eingesunken.

16. I. Wohlbefinden. Keine Krämpfe. Fontanelle mehr vorgewölbt.

24. I. Kopfvenen links stärker entwickelt als rechts. Vorwölbung der Fontanelle stärker.

26. I. Kopfumfang 43,5 cm, wächst, besonders linke Hälfte. Protrusio bulborum, unteres Drittel vom Unterlid bedeckt, oberhalb der Iris Sclera sichtbar. Hypertonie der Arme und Beine. Reflexe o. B. Schallreize ohne Reaktion. Augenhintergrund o. B. Urin: Alb. 0, Sach. 0.

6. II. Kopf nicht mehr empfindlich. Keine deutliche Nackenstarre mehr.

16. II. Kind ist munter, trinkt gut. Kopfumfang 44 cm. Fontanelle wenig vorgewölbt. Gehör gut. Reflexe noch lebhaft. Hypertonie der Beine.

11. III. Wohlbefinden. Keine Abweichung im psychischen Status. Entlassen.

23. VIII. Mit schwerer Ernährungsstörung eingeliefert, nachdem es in der Pflege bisher gediehen war. Schädel sehr groß, Vorderhaupt vorspringend. Große Fontanelle 2 cm weit offen. Suturen geschlossen. 47,5 cm.

25. VIII. Gewichtsstillstand. Heilung.

6. IX. In Pflege.

Bericht des Waisenpflegers. 1916: Geistig ziemlich zurück, unruhiger Schlaf. März 1917: Nervöse Zustände des Nachts. Juni 1917: Schlaf sehr unruhig. Fortwährend Hin- und Herschaukeln.

Nachuntersuchung: 15. V. 1920. Dürftiger Ernährungszustand. Nervensystem o. B. Sinnesorgane o. B. Körpergewicht 27 kg.

Geistig zurückgeblieben, besucht die 6. Hilfsschulklasse. Sehr scheues, stilles Wesen. Bei der Untersuchung choreatiforme Bewegungen der Arme und Hände, die unterdrückt werden können. Er zupft fortwährend an der Decke und an seinen Händen. Kein Bettnässer. Kopfumfang 53,75 cm, Hinterkopf abgeplattet.

Augenhintergrund: Geschlängelte und erweiterte Venen, sonst o. B. Er leidet viel an Kopfschmerzen.

12. Willy Schumann, geb. 18. VI. 1912; aufgen. 25. VI. 1912. Gewicht 2940 g. Nabeleiterung. Geringer Intertrigo am Gesäß. Bis 12. IX. im Waisenhaus.

12. IX. in Pflege. Gewicht 3200 g.

9. X. Das Kind kommt ins Haus zurück. Gewicht 3770 g, blaß, kleinfleckiges Exanthem, an Hals, Extremitäten, Rumpf, Fußsohlen, Drüsenschwellungen an Hals und Leistenbeuge. Keine Cubitaldrüsenschwellung. Innere Organe o. B. Schnupfen. Wa. R. 0. Kind nimmt gut zu, wird am 4. XI. mit einem Gewicht von 4300 g in Pflege entlassen. In der Pflege entwickelt es sich gut.

28. XI. Gewicht 5400 g.

9. XII. Kind wird mit Krämpfen ins Haus gebracht. Bei der Aufnahme fällt der große Kopf des Kindes auf, er hat 42 cm Umfang; gr. Fontanelle stark gespannt und vorgewölbt; Seitenabstand 3 : 3 cm. Die Kranznähte und die Pfeilnaht sind auseinandergewichen, $^1/_2$ cm breit. Keine Craniotabes; Stirn und Hinterhaupt nicht auffallend vorgewölbt. Bewegung der Extremitäten frei. Keine Spasmen, keine nervösen Reizerscheinungen, keine Druckschmerzhaftigkeit des Schädels. Stimmung heiter. Augen: Nystagmus. Die Augen werden gleichmäßig, langsam hin und her bewegt. Beim Fixieren vermindert sich der Nystagmus etwas. Pupillen reagieren auf Lichteinfall. Augenhintergrund: Auf beiden Seiten flächen-, streifen- und punktförmige Blutungen in allen Bezirken. Venen schmal. Papillen etwas hell, nicht scharf begrenzt. K. Ö. Z. = 7 MA. Gewicht 5100 g.

10. XII. Keine Krämpfe beobachtet. Fontanellenpunktion: Links: Ein bernsteingelbes blutig durchsetztes Punktat. Nach Absetzen gelbe Farbe. Wenige rote Blutkörperchen. Minimale Mengen Fibrin. Esbach: 12 Prom. Spez. Gew. 1009 bis 1010. Bakteriol.: steril. Rechts: Unter starkem Druck blutige Flüssigkeit. Nach Absetzen reicht das Blut bis zur halben Höhe; die darüber stehende Flüssigkeit ist bordeauxrot (Hämolyse). Bakteriol.: Keine Bakterien nachgewiesen. Lumbalpunktion: Druck vor der Fontanellenpunktion 60 bei Ruhelage. Liquor cerebrospinalis wasserhell.

17. XII. Kopfumfang 41,3. Das Kind ist munter. Stimmung gut.

6. I. Das Kind wird von der Mutter abgeholt.

Mai 1920, 8 Jahre alt. Das Kind befindet sich auf dem Lande. Es kam erst jetzt wieder in die Waisenpflege zurück.

Nach Mitteilung des Waisenpflegers ist das Kind körperlich und geistig gut entwickelt, in der Schule kommt es gut mit. Am Nervensystem soll es keine Abweichungen haben, auch psychisch verhält es sich angeblich normal. Die Sehkraft des rechten Auges ist bedeutend herabgesetzt.

13. Magda Zornow, geb. 15. VII. 1912; aufgen. 25. VII. 1912. Aufnahmegewicht 3000 g. Gut entwickeltes Kind. Icterus neonatorum. Am 14. VIII. bekommt

das Kind blutigen Schnupfen und wird wegen positiven Ausfalls der Di.-Bac.-Untersuchung auf die Bacillenträgerstation verlegt.

Am 13. IX. plötzliche Krämpfe. Nachdem der blutige Schnupfen in der letzten Zeit nachgelassen hatte, tritt er jetzt wieder mit erneuter Heftigkeit auf.

15. IX. Di. Bac. 0.

19. IX. Di. 0. Keine klinische Diphtherie. Immer normale Temperaturen.

40. IX. in Pflege. Kein blutiger Schnupfen mehr.

6. X. Kommt das Kind aus der Pflege zurück. Das Kind hat seit gestern Krämpfe. Eine Ursache weiß die Mutter nicht anzugeben. Gewicht 3700 g. Status: Sehr häufige Krämpfe, bis 8mal täglich. Temperaturen leicht erhöht bis 37,6. Keine Infektion. Stühle leicht dyspeptisch. Calcium bromatum. Die Fontanelle erscheint sehr stark vorgewölbt, auch in den Intervallen der Krampfanfälle.

8. X. Am 3. Tage völliges Verschwinden der Krämpfe. Facialis 0. Keine Spasmen. Keine Paresen.

13. X. In der Nacht ein schwerer Krampfanfall mit darauf folgendem Kollaps. Erholung auf Chloral und Kampfer. Die Fontanelle ist stark vorgewölbt. außerordentlich gespannt. Die Kranz- und Stirnnaht etwas auseinandergewichen. Reflexe o. B. Keine Spasmen. Kopfumfang 40 cm.

Lumbalpunktion: Ergibt ein völlig klares wasserhelles Punktat. Die Fontanellenpunktion ergibt einen unter starkem Druck im Strahl sich entleerenden Liquor von rötlichgelber Farbe. Nach Absetzen erscheint der typische Befund: am Boden rote Blutkörperchen. Flüssigkeit bernsteingelb. Spec. Gewicht 1009. Eiweißgehalt: 1,6 Proz. Eiweiß.

Klinische Diagnose: Pachymeningitis haemorrhagica interna.

Infolge einer grippalen Erkrankung stellt sich Ende Oktober eine parenterale Ernährungsstörung ein. Der Gewichtssturz bewirkt nun in den letzten Lebenstagen ein erhebliches Kleinerwerden des Kopfumfanges. Die Fontanelle sinkt ein. die Knochenränder sind übereinandergeschoben. Keine Reizerscheinungen am Zentralnervensystem. Das Kind stirbt am 30. X. nach einem Gewichtsverlust von etwa 1000 g.

Obduktion: Fontanelle tief eingesunken. Suturen geschlossen. Kopfumfang 38 cm. Die Ossa parietalia sind leicht über die frontalia geschoben. Fontanelle 2 : 2,5. Bei Öffnung des Schädels fließt sehr viel serösblutige Flüssigkeit ab, besonders aus der linken Schädelhälfte.

Schädelknochen hyperämisch, nicht rachitisch.

Die Dura mater wird mit der Schädelkappe durchgesägt, dabei zerreißt die feine Membran, die die Dura auf der Innenseite bekleidete. Auf der Konvexität sieht man eine große Höhle, die von den zwei Blättern der pachymeningitischen Neomembran gebildet ist. Auf beiden Seiten hat sich noch eine größere Menge Flüssigkeit erhalten, die bei entsprechender Lagerung der Schädelkappe als ein deutlicher Sack mit gelblich blutiger Flüssigkeit sich präsentiert. Die Membranbildung reicht auf der Schädelkappe bis zum hinteren Drittel der Ossa parietalia.

Die Innenfläche der Dura ist mit feinen Blutgerinnseln bedeckt. Die Membran ist abgehoben, retrahiert sich bei Durchschneidung. An der Schädelbasis ist die Membranbildung deutlich bis zum Siebbein zu verfolgen. Hier befindet sich von der Mitte desselben nach vorn gelagert ein blutigseröser Erguß. Die Membran geht dann über die Flügel des Keilbeins auf die mittlere Schädelgrube über und läßt scheinbar nur einen ganz kleinen Teil vor dem Austritt des Chiasma frei. Dann werden von ihr beide mittlere Schädelgruben ausgefüllt, und zwar fast ganz bis zum Anfang des Tentorium cerebelli, auf dem einige kleine frische Blutgerinnsel sich befinden; ebenso auf den hinteren Teilen des Schädeldaches. Hier ist keine Membranbildung vorhanden. Die rechte mittlere Schädelgrube ist von der Membran vollkommen überspannt. Sie schließt eine blutige Flüssigkeit ab. die fast das Niveau der vorderen Schädelgrube erreicht. Die linke mittlere Schädelgrube ist von der gelblichen Membran überzogen und läßt ebenfalls einen größeren Hohlraum offen. Hintere Schädelgrube frei. Auch das Tentorium cere-

belli ist frei. Es bestehen zarte Verwachsungen und Adhäsionen mit der Pia, die sehr blutreich ist. (Abb. 1 u. 2.)

Spez. Gewicht der pachymeningitischen Flüssigkeit 1009 bis 1010 mit Blut, 1010 ohne Blut.

In beiden Augen findet sich eine Glaskörperblutung. Eiweißgehalt 2 Proz.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Pachymeningitis haemorrhagica interna mit Ergüssen an der Basis und Konvexität des Schädels. Hypostatische Pneumonien.

Mikroskopischer Befund: Dünne Membranbildung an der Innenseite der Dura. Die dieser am nächsten gelegenen Schichten bestehen aus bindegewebigen, parallel angeordneten Faserzügen. Fast gänzlich homogene Struktur, fast ohne Zellen. Die äußersten Teile sind außerordentlich gefäßreich, die Capillaren lassen keine Wandstruktur, sondern nur einzelne langgestreckte Endothelkerne erkennen. Sie sind sehr erweitert, strotzend mit Blut gefüllt. Extravasierte Erythrocytenanhäufungen im neugebildeten Gewebe, das im übrigen etwas mehr Kerne enthält. Keine abnormen Zellformen.

13. Luise Budach, geb. 29. VII. 1909; aufgen. 14. VIII. 1909. Gewicht 3050 g. Soor. Zunächst schlechtes Gedeihen, dann bei Ammenbrust gutes Fortkommen.

22. bis 31. XII. Grippe, Bronchitis.

3. I. 1910. 500 J. E. injiziert wegen Di. auf der Station.

31. I. 1910 in Rek.-Pflege mit Husten, 4850 g.

31. I. 1910 bis 8. IX. 1910 bei einer Pflegefrau, im März Pemphigus. Im Juni Masern. Gutes Gedeihen in der Pflege.

8. IX. 1910. Die Pflegemutter bringt das Kind, weil es allgemeine Krämpfe hat.

Status: Untergewichtiges, etwas blasses Kind, das bei der Untersuchung, besonders bei der Berührung des Kopfes, sehr stark schreit. Strofulus an einigen Körperstellen, kein Exanthem.

Größe 71,5 cm. Gewicht 8300 g. Knochenbau: Im allgemeinen gracil, Verkrümmungen und Epiphysenverdickungen besonders an Vorderarmen und Unterschenkel. Kein Rosenkranz.

Schädelkonfiguration: Der Schädel, insbesondere der Hirnschädel, ist stark vergrößert. Umfänge: großer: 49 cm, kleiner: 47 cm. Durchmesser: bifrontaler: 9 cm, biparietaler: 14 cm, occipito-frontaler: 16 cm. Von vorne, hinten und oben erscheint der Schädel vollkommen symmetrisch. Von oben gesehen zeigt der Schädel die Form eines abgerundeten Trapezes mit der großen Basis nach hinten gerichtet. Die Parietalhöcker springen stärker hervor. Die Stirn ist gleichmäßig rundlich gewölbt und springt stark hervor, überragt etwas das Niveau des Gesichtsschädels.

Große Fontanelle weit offen. Starke Spannung. Muskulatur schlaff, besonders die der unteren Extremitäten sehr mangelhaft entwickelt. Kind bewegt die Arme viel, die Beine sind meist angezogen, wenig bewegt, ständiges Kratzen am Rumpf. Leichter Rosenkranz, geringe Epiphysenverdickungen. Halsdrüsen leicht vergrößert, keine Thoracal- und Cubitaldrüsenschwellung. Innere Organe o. B.

Nervensystem: Am Tage der Aufnahme bemerkte die Pflegerin, daß das Kind bisweilen plötzlich regungslos vor sich hinstarrt. Dauer etwa 1 Minute. Das Kind ist ängstlich; wenn Fremde kommen, schreit es stark. Bei Berühren des Kopfes sehr starkes Schreien. Schlaf ungestört. Spielt, lacht auch bisweilen. Kann gut sehen und hören. Spricht: Papa, Mama. Ticartige Bewegung im r. Facialis bei der Untersuchung. Patellarreflex sehr lebhaft, ebenso Hautreflexe. Leichte Abducensparese links. Facialis 0. Leichte Protrusio bulborum. Rechte Pupille etwas größer als die linke. Reagieren. Temperatur um 37,5°. Rechte Lidspalte etwas kleiner als die linke. Wa. R. 0. Pirquet 0. K.Ö.Z. normal.

26. IX. Krämpfe sind in der Anstalt nicht beobachtet worden. Bisher 3 Anfälle folgender Art: Plötzlich starrt das Kind vor sich hin mit weit geöffneten Augen, reagiert nicht auf Anruf, Dauer 1/2 bis 1 Minute. Die Anfälle werden

eingeleitet durch plötzliches unmotiviertes Schreien, das ebenso plötzlich abbricht und in den Anfall übergeht.

1. X. Etwas ruhiger. Keine Anfälle mehr. Fontanelle scheinbar etwas weniger gespannt, Reflexe nur noch leicht erhöht. Strabismus und Abducensparese links.

2. X. Punktion des Subduralraumes: Unter starkem Druck Entleerung einer gelblich gefärbten Flüssigkeit. 15 ccm werden abgelassen.

Lumbalpunktion: Unter leicht erhöhtem Druck Entleerung von wasserklarer Flüssigkeit. Im Sediment rote Blutkörperchen. Eiweißgehalt des Lumbalpunktats 0,033 Prom., Eiweißgehalt des Fontanellenpunktats 1,5 Proz.

Psychischer Status.

Anfang und Mitte Oktober. Das Allgemeinverhalten des Kindes zeigt wesentliche Abweichungen von der Norm. Ist die kleine Patientin ungestört sich selbst überlassen, so liegt sie häufig fast regungslos mit nur halb geschlossenen Augen auf dem Rücken. Sie befindet sich in einem somnolenten Zustande, aus dem sie allerdings leicht zu erwecken ist. Tritt man leise an das Bett und berührt das Kind nur zart, so erwacht es momentan. Der somnolente Zustand weicht, und nunmehr steht im Vordergrunde der psychischen Erscheinungen eine ausgesprochene Hyperästhesie des Sensoriums. Das Kind zeigt bereits bei leisen Berührungen der Extremitäten oder gar des Kopfes Schmerzempfindung; es macht Abwehrbewegungen mit schmerzerfülltem Gesicht.

Die Hyperästhesie des Sensoriums äußert sich auch bei Schalleinwirkungen und ganz besonders auf dem Gebiete der Gesichtsempfindung. Das Kind zeigt, wenn es draußen in der Sonne oder im hellen Lichte steht, größere Unruhe und ängstliche Erregung, während es sich im Raume mit gedämpfterem Licht ruhiger verhält.

Parallellaufend mit der stark ausgesprochenen Hyperästhesie erscheint als Grundaffektlage ein intensives Angstgefühl. Das Gesicht des Kindes bietet im wachen Zustande fast permanent eine ängstliche Physiognomie dar. Zuweilen tritt auch infolge der allgemeinen Hyperästhesie spontan motorische Unruhe auf, während dann somnolente Zustände weniger beobachtet werden. Überhaupt bot das Allgemeinverhalten ein wechselvolles Bild. Zeitweise munter zeigt es Interesse am Spiel, um darauf wieder für eine Zeit hindurch in einen Zustand zu verfallen, in dem es im höchsten Grade Mißmut und ängstliches Gebaren aufweist.

Die Pflegerin berichtet, daß das Kind zuweilen mehrere Male am Tage im wachen Zustande starr und bewegungslos ins Leere schaut, ohne dabei einen bestimmten Gegenstand zu fixieren. Die Intelligenz ist nicht gestört.

17. X. Heute morgen plötzlich sehr erhebliche Unruhe, starke Empfindlichkeit am Kopf, weinerlich, trinkt schlecht, starkes Erbrechen. Große Fontanelle stark gespannt. Keine Spasmen. Refl. wie früher, keine Lähmungen. Puls 170 bis 180. Temperaturerhöhung auf 39,5, innerhalb 6 Tagen Abfall zur Norm.

Augenhintergrund: Links: stark gefüllte Venen, temporal von der Papille streifige und klumpige Blutungen.

18. X. Heute etwas weniger empfindlich und munterer, auch ruhiger. Berührung des Kopfes ruft starke Schmerzäußerung hervor. Fontanelle noch stark gespannt. Kopfumfang 48,5 cm.

Fontanellenpunktion: Links: Im Strahl entleert sich eine gelbliche, leicht blutige Flüssigkeit. Es werden 10 ccm abgelassen. Rechts: Wenige ccm der gleichen Flüssigkeit nur tropfenweise entleert.

20. X. Fontanelle weniger gespannt.

22. X. Kind ist wieder munter, nicht mehr empfindlich. Fontanelle nicht mehr gespannt.

31. X. Augenhintergrund: Augenarzt Dr. Simon: Sehnervenatrophie: Links Blutungen der Netzhaut; rechts o. B.

2. XI. Seit gestern ist das Kind wieder unruhiger, blasser und trinkt schlecht. Wieder starke Empfindlichkeit des Kopfes. Die vorher eingesunkene Fontanelle ist wieder deutlich gespannt. Puls 160. Temperatur 38°.

Fontanellenpunktion: Rechts: Leicht blutig gefärbte Flüssigkeit. Links: Leichte Nachblutung.

4. XI. Ist sehr blaß, Fontanelle vorgewölbt. Leichtes Ödem der Kopfhaut in Umgebung der Fontanelle.

5. XI. Sehr blaß, weniger empfindlich. Ödem der Kopfhaut in der Gegend des Scheitelbeins geschwunden, heute hat sich die Schwellung am Hinterkopf festgesetzt.

8. XI. Ödem der Kopfhaut völlig verschwunden. Fontanelle wenig gespannt. Kind ist munter. Hyperästhesie wenig ausgeprägt.

10. XI. Fontanelle von normaler Spannung, Kind ist munter.

14. XI. Deutliche Besserung des Allgemeinbefindens.

16. XI. Um die Resorption des Ergusses zu befördern, wird mit subcutaner Injektion von 10 ccm Gelatine (Merck) begonnen.

1. XII. 2. Injektion von 10 ccm Gelatine (Merck). Nachmittags 39,1° Kind hat an der Injektionsstelle Schmerzen, ist sehr unruhig. 7 Uhr abends starkes Erbrechen.

2. XII. Temperatur 38,6°. Noch immer unruhig, Fontanelle mehr vorgetrieben, Puls 160.

8. XII. 3. Injektion derselben Dosis.

16. XII. Früh morgens 38°, mittags $11^1/_2$ Uhr 4. Injektion. Abends wieder große Unruhe, 40° Temperatur. Mehrmaliges Erbrechen. Sehr elend.

17. XII. Sehr blaß, aber munter. Temperatur 38,7°, abends 37,8°.

18. XII. Temperatur normal. In der Folgezeit ist das Befinden des Kindes dauernd ungestört. Es hat guten Appetit, ist munter, sitzt und spielt, ist aufmerksam und lebhaft, schläft gut. Fontanelle stets eingesunken. Auffallend ist noch immer die Ängstlichkeit des Kindes. Sobald fremde Personen kommen, schreit es ununterbrochen und ist sehr schwer zu beruhigen. Große Schreckhaftigkeit, Gesichtsfarbe blaßgelb. Facialisphän. 0. K.Ö.Z. normal. Patellarsehnenreflexe und Achillessehnenreflexe sehr lebhaft. Keine Spasmen.

26. II. Gute körperliche und geistige Entwicklung. Fontanelle nicht mehr gespannt. Kopfmaß 49 cm.

25. III. Normale körperliche und geistige Entwickelung. Das Kind steht, beginnt zu laufen, spricht eine große Anzahl Worte, ist jedoch noch immer ängstlich. Der Gesichtsausdruck ist stets ernst. Gute Intelligenz. Fremden gegenüber ablehnend, bei Bekannten zutraulich. Schädelumfang 49 cm.

Wird am 19. IV. als geheilt entlassen. Refl. lebhaft, nicht gesteigert. Fontanelle etwas schmaler, weich. Kopfumfang 49 cm.

Nachuntersuchung am 5. VI. 1920 (11 Jahre alt). Das Kind ist seinem Alter entsprechend körperlich entwickelt. Großer Schädel: 54 cm Umfang. Parietalhöcker vorspringend. Gesichtsausdruck intelligent. Gute Fortschritte in der Schule. Sehnenreflexe nicht gesteigert. Sieht und hört gut. Dagegen leidet sie an einer schweren Sprachstörung. Sie stottert sehr stark. Große Agilität, unruhiger Schlaf. Sonst keine besonderen nervösen Erscheinungen.

14. Otto Lötz, geb. 8. XII. 1913, aufgen. 20. II. 1914. Das Kind kommt aus dem städtischen Obdach, wo es mit Brustmilch und Halbmilch ernährt wurde. Blasses, leidlich genährtes Kind, kräftige Muskulatur. Gewicht 4000 g. Kleiner Nabelbruch. Diastase der Musculi recti. Innere Organe o. B.

26. II. Heute nacht nach völligem Wohlbefinden plötzlicher Kollaps. Körper kühl. Puls klein. Atmung verlangsamt und unregelmäßig. Nach heißem Bade, Kampfer, künstlicher Atmung Besserung des Befindens. Kind schreit wieder. Puls gebessert. Von $5^3/_4$ bis $6^1/_2$ Uhr tonisch-klonische Krämpfe des ganzen Körpers. Fac. 0; K.Ö.Z. > 5 MA. Das Kind erbricht. Kopfumfang 40,5 cm. Keine Temperaturerhöhung. Urin: Spur Alb. Leukocyten, Erythrocyten, vereinzelte Körnchenzellen.

6. III. Noch häufig Erbrechen. Das Kind ist sehr teilnahmslos und matt, der Blick ist starr in die Ferne gerichtet, der Kopf erscheint auffallend groß, die

große Fontanelle sehr weit und gespannt. Die Nähte klaffen. Keine Spasmen. Pupillen reagieren auf Lichteinfall. Lumbalpunktion ergibt artifizielle Blutung (einige Tropfen). Pirquet negativ.

12. III. Erbrechen hat seit 5 Tagen aufgehört. Kind ist ruhig, sehr teilteilnahmslos, Blick nicht mehr so starr wie früher. Große Blässe. Seit einigen Tagen Gewichtszunahme.

Fontanellenpunktion: In starkem Strahle entleert sich eine dunkelrosa gefärbte trübe Flüssigkeit. Nach Abstehen setzt sich am Boden etwas Blut und Fibringerinnsel ab. Die überstehende Flüssigkeit ist dunkelbernsteingelb. Kein Nachsickern aus der Punktionsstelle. Der Eiweißgehalt beträgt 15 Prom.

Diagnose: Pachymeningitis haemorrhagica interna.

19. III. Kopfumfang 41,75 cm.

24. III. Kopfumfang 42,5 cm. Gewicht 4400 g. Augenspiegelbild (Abb. 15): rechts: im aufrechten Bild außen unten und innen unten eineinhalb Papillendurchmessergroße Blutungen; einige kleine Blutungen in der Umgebung des Zentrums. Papille normal, daran schließt sich nach oben ein weißer, halbmondförmiger Herd (fibrinöse oder Bindegewebsbildung?). Daran schließt sich eine lachenförmige Blutung, die sich nach oben und temporalwärts fortsetzt. Unterhalb der Papille eine zweite lachenförmige große Blutung. Außerdem sehr viel kleinere Blutungen im Hintergrund. Zwei davon sitzen einer Vene auf.

2. IV. Das Kind ist munter, etwas Schnupfen und Husten.

4. IV. Fontanellenpunktion. Derselbe Befund wie am 12. III. Eiweißgehalt 20 Prom. Spez. Gewicht 1013 g.

Lumbalpunktion. Punktat klar. Druck 130 mm. Eiweißgehalt normal.

9. IV. Kopfumfang 42,5 cm.

24. IV. Kopfumfang 43,5 cm.

14. V. Kopfumfang 44,5 cm. Kind ist munter, entwickelt sich gut. Gewicht 5440 g.

7. VI. Kopfumfang 44,5 cm. Fontanelle eingesunken. Augenspiegelbild: rechts: Augenhintergrund normal; links: Papille normal. Temporal und oben anschließend an Papille ist Netzhaut noch etwas weißlich verfärbt, die Stelle geht ohne scharfe Grenze in die normale Netzhaut, über. Etwas oberhalb, getrennt durch einen Streifen normaler Netzhaut etwa ein drittel Papillendurchmesser große runde Blutung, die offenbar den Rest der früheren lachenförmigen Blutung darstellt. Unten außen von der Papille noch eine ganz kleine Hämorrhagie, alle übrigen sind verschwunden.

18. VI. Bronchitis. Bronchopneumonie. r. h. u.

22. VI. Bronchopneumonie geheilt.

30. VI. Das Kind hat sich gut entwickelt. Stimmung heiter. Gewicht 5920 g. Fontanelle eingesunken. Kopf noch groß. Da der Krankheitsprozeß zum Stillstand gekommen scheint, wird das Kind in Pflege entlassen.

19. IV. 1920 ($6^1/_2$ Jahre alt). Otto Lötz befindet sich seit 2 Jahren auf der Kinderstation der Irrenanstalt Dalldorf bei Berlin. Auf Anfrage teilt der Direktor der Anstalt folgendes mit: „Otto Lötz ist ein recht tiefstehender Idiot ohne irgendwelche Bildungsfähigkeit. Er ist naß und schmutzig."

III.

Die schwerste, glücklicherweise sehr seltene, die foudroyante Form verläuft unter stürmischen Erscheinungen, und sie läßt sich klinisch von einer Meningitis kaum jemals unterscheiden. Meist ohne Vorboten verfallen die Kranken in einen tief-komatösen Zustand; sie bekommen schwere, allgemeine Krämpfe, Fiebertemperaturen, starke Pulsfrequenz. Die Nackensteifigkeit kann sehr hochgradig sein. Lähmungen der Hirnnerven sind fast stets vorhanden, besonders Abducenslähmungen. Am

meisten treten die Spasmen der Extremitäten hervor, die Reflexe sind gesteigert oder können wegen der Rigidität der Muskulatur überhaupt nicht ausgelöst werden. Dazu gesellt sich Klonus der Patella und des Fußes, Erlöschen der Hautreflexe. In besonderem Maße sind die oberen Extremitäten von spastischen Contracturen, befallen. Der Zustand kann sich Tage, Wochen oder Monate in fast unveränderter Stärke bis zum Tode des Kindes hinziehen. Eine Genesung scheint kaum vorzukommen. Besserungen im Befinden sind gewöhnlich nur vorübergehend. Sie halten den unglücklichen Ausgang aber bisweilen monatelang auf.

15. Willi Schubert, geb. 5. V. 1912; aufgenommen 3. VII. 1912. Gewicht 3900 g in abgemagertem Zustande. Sehr blaß, schwitzt stark. Leichte Craniotabes. Geringer Rosenkranz. Schnupfen. Leib aufgetrieben. Intertrigo.

19. VIII. Seit gestern Fiebertemperaturen, 38 bis 39°; Pyelitis. Kind matt, blaß.

23. IX. Urin frei. Kind munterer.

27. IX. Nachmittags klonische Zuckungen im Gesicht, in Armen und Beinen, die 3/4 Stunden anhalten. Schreit sehr stark. Gewicht 4750 g.

29. IX. In der Nacht und heute vormittags 4 mal 3 bis 8 Minuten dauernde klonische Konvulsionen. Fontanelle leicht vorgewölbt. Pupillen eng, reagieren auf Lichteinfall. Die Bulbi werden langsam hin und her bewegt. Andeutung von Nackenstarre. Herpes labialis. Arme und Beine leicht spastisch. Facialisphänomen 0. Puls langsam, 80; regelmäßig. Abdomen nicht eingesunken.

28. IX. nachmittags. Wieder starke allgemeine Konvulsionen. Fontanelle bretthart, gespannt. Tiefe Benommenheit, Nackenstarre stärker. Pupillendifferenz: links größer als rechts, beide reagieren nicht auf Lichteinfall.

Lumbalpunktion: ergibt einen Liquor, der unter einem Druck von 850 mm entleert wird. Geringe Blutbeimengung. Nach der Punktion Fontanelle weniger gespannt.

Mikroskopisch: Frische rote Blutkörperchen, vereinzelte weiße. Kulturen steril. Pupillen nach der Punktion gleich weit. Die Erregung des Kindes legt sich nach der Punktion, die klonischen Krämpfe dauern jedoch an trotz Chloralhydrat und Bromcalcium.

29. IX. Das Kind liegt in ununterbrochenen Krämpfen. Nahrungsverweigerung.

30. IX. Dauernd leichte klonische Zuckungen, auch die Augenmuskulatur ist beteiligt. Fontanelle wieder stärker gespannt.

Nachmittags: Nur noch klonische Zuckungen im Gesicht. Arme und Beine spastisch. Keine Nackenstarre. Abdomen weich. Temperatur 37,7°, 38,3°.

1. X. Fast dauernd benommen. Häufig klonische Zuckungen in Gesicht, Armen und Beinen. Pupillenreaktion erhalten. Fontanelle mäßig gespannt, stärker während der Anfälle. Temperatur 38°, 37,8°.

3. X. Krämpfe. Somnolenz. Temperatur 37,5°, 38,1°.

4. X. Krämpfe nachgelassen. Fontanelle weniger gespannt. Sensorium zeitweise aufgehellt. Trinkt selbst. Temperatur 37°, 37,4°. Puls schwankend zwischen 120 und 190.

5. X. Seit gestern keine Krämpfe. Sensorium frei. Linker Arm und linkes Bein in spastischer Contractur. Temperatur 37°, 38,3°.

8. X. Keine Krämpfe, aber zeitweise benommen. Strabismus convergens. Schädelumfang 42 cm. Arme noch spastisch, Beine nicht mehr. Fontanelle stark gespannt. Venae frontales geschwollen.

Lumbalpunktion: Druck 380 mm, vollkommen klare Flüssigkeit. Nach der Punktion ist das Kind ruhig. Fontanelle eingesunken.

9. X. Fontanelle wieder stark gespannt, mehr als vor der Punktion. Sonst keinerlei Änderung im Befinden. Liq. cerebrospin.: steril. Esbach 1/4 Prom.

11. X. Wieder dauernd benommen. Einmal Krämpfe. Temperatursteigerung bis 38°. Automatische Bewegungen des Gesichts und der Zunge.

12. X. Heute wieder häufigere Krämpfe. Zur Entlastung des Schädels wird wieder eine Lumbalpunktion vorgenommen. Druck 490 mm. Leicht gelbliche Verfärbung des Liquors. Der ganze bisherige Verlauf macht jetzt die Diagnose Pachymeningitis mangels eines bakteriologischen Befundes wahrscheinlich. Die Fontanellenpunktion ergibt denn auch links und rechts ein hämorrhagisches, sich im scharfen Strahl ergießendes Punktat. Nach der Punktion werden die vorher verengten Pupillen weit, reagieren jedoch nicht auf Lichteinfall. Deutliche und starke Aufhellung des Bewußtseins. Anhaltendes Grimassieren und Herausstrecken der Zunge. Eiweißgehalt des Liq. cerebrospin. $^1/_2$ Prom. Eiweißgehalt des Fontanellenpunktats 18 Prom. (Esbach.) Nach dem Absetzen ist die Flüssigkeit durchsichtig burgunderrot, während die reichlich abgesetzten Blutkörperchen schlecht färbbar sind. Keine vermehrten Leukocyten, keine Bakterien; dagegen in größeren Mengen gelbliche, schollige Gebilde, die nach May-Grünwald und Giemsa nicht gefärbt werden (ausgelaugte Blutkörperchen?).

14. X. Keine Änderung im Befinden.

16. X. Spasmen der Extremitäten geringer, linker Arm spontan bewegt. Die Pupillen reagieren. Schädelumfang 41 cm. Noch leicht benommen.

18. X. Bewußtsein nicht mehr gestört. Schreit viel, bewegt den linken Arm ganz gut, Finger noch in leichter Kontracturstellung.

22. X. Fontanellenpunktion: Beiderseits blutig-serös. Keine Hämolyse mehr. Eiweiß: Esbach 10 Prom. Kopfumfang vor der Punktion 42 cm, nach der Punktion 40 cm.

23. X. Kopfumfang 42 cm.

27. X. Von der Mutter abgeholt. — Weiteres Schicksal unbekannt.

16. Gerd Sonnemann, geb. 2. III. 1913; aufgenommen 2. IV. 1913. Bei der Aufnahme Gewicht 3200 g. Hohes Fieber, 40°. Dyspepsie. Schnupfen. Stridor inspiratorius. Während der Beobachtungszeit immer gutes Gedeihen. Häufige kleine Temperaturzacken.

5. bis 11. VI. Hohes Fieber, 38 bis 41°. Schwere Rhinitis. Bronchitis.

14. VII. In Pflege entlassen.

20. VII. In verfallenem Zustande eingeliefert. Tonisch-klonische Krämpfe des ganzen Körpers. Somnolenz. Untertemperatur, blaurote Verfärbung der Extremitäten. Tiefe toxische Atmung. Gewicht 4400. Fontanelle stark gespannt. Spasmen der unteren und oberen Extremitäten. Schmerzempfindlichkeit herabgesetzt. Reflexe nicht auslösbar. Augen in Deviation conjugée nach rechts. Pupillen weit, reaktionslos. Keine Nackenstarre. Nässendes Ekzem hinter beiden Ohren. Atmung der ganzen rechten Seite ist verschärft, untermischt von Giemen. Temperatur 38°.

22. VII. Tiefere Benommenheit. Stundenlang intensive Krämpfe; besonders ist der linke Facialis beteiligt. Blick stets nach rechts oben. Temperatur 38°, 38,5°.

Lumbalpunktion: Leicht diffus getrübter Liquor. Kein pathologisches Sediment. Eiweißgehalt nicht vermehrt. Druck sehr erheblich gesteigert. Bakteriologischer Befund: Liquor steril.

24. VII. Liq. cerebrospin. nicht getrübt. Druck geringer. Temperatur 38,1°, 39,2°. Augenhintergrund: rechte Papille nicht scharf umgrenzt. Stauungspapille, in der Umgebung einige flächenförmige Blutungen. Links Befund normal. Lumbalflüssigkeit normal, leicht gelblich verfärbt.

26. VII. Fontanellenpunktion: Stark hämorrhagische Flüssigkeit in reichlicher Menge unter starkem Druck entleert. Eiweißgehalt 5 Prom., im Liq. cerebrospin. $^1/_4$ Prom. Nach der Punktion wesentlich besseres Befinden. Das Kind nimmt Nahrung zu sich. Temperatur 38,4°, 40,4°.

28. VII. Fontanelle stark vorgewölbt. Koma. Augen nach rechts oben gerichtet wie bei Beginn. Conjunctivitis. Starker blutiger Schnupfen. Bronchitische Ronchi über den Lungen. Temperatur 39,2°, 40°.

29. VII. 40,6°. Exitus ohne Änderung im Befinden. (Abb. 17.)

Obduktionsbefund: Nach Eröffnung der Schädelhöhle fließen etwa 5 ccm einer blutig-serösen Flüssigkeit ab, Schädel überall verknöchert, Suturen etwas erweitert, Fontanelle etwa 2markstückgroß; an der Innenseite der Dura mater befindet sich ein gelblich-rotes Häutchen, das an den Ossa parietalia am stärksten ist; unter der Fontanelle befindet sich zwischen zwei dünnen Lamellen der Neomembran noch eine Flüssigkeitsansammlung von etwa 20 ccm auf beiden Seiten. Die Membran befindet sich außer im Gewölbe der Dura noch in der vorderen und mittleren Schädelgrube. Hier keine Ergüsse, nur vereinzelte kleine hämorrhagische Extravasate in der Membran. Hintere Schädelgrube frei. Gehirn o. B.; Piagefäße etwas erweitert, keine entzündlichen Erscheinungen an der Pia mater. Ventrikel o. B. Lunge: rechter Unter- und Mittellappen hypostatische paravertebrale Pneumonie.

Mikroskopischer Befund: Eine dünne Lage geschichteter Bindegewebszüge. Die Neomembran führt zwischen den einzelnen Zügen perlschnurartig angeordnete Lymphocytenreihen, auch einige lymphocytäre Anhäufungen in der Dura mater selbst.

Anatomische Diagnose: Pachymeningitis haemorrhagica interna. Pneumonia hypostat.

17. Margarete Breitenstein, geb. 9. IX. 1911; aufgenommen 16. XI. 1911. Gewicht 4000 g. Entbindung normal. Dickes, festes Kind, schnieft, leicht gelbliche Gesichtsfarbe. Milz palpabel. Lebervergrößerung. Großer Bauch. Wassermann negativ. Hämoglobin 60/70%. Sahli.

1. XII. Bronchiolitis. Senfpackung. Genesung.

15. XII. Otitis med.

4. I. In Pflege entlassen.

13. I. Kommt aus der Pflege zurück. Die Pflegemutter gibt an, daß das Kind seit 3 Tagen Krämpfe bekommen hat, die sich gestern zu großer Häufigkeit und langer Dauer gesteigert haben. Bei der Aufnahme zeigt es schwere allgemeine Krämpfe der Extremitäten und des Gesichts. Die Intensität in den einzelnen Bezirken ist wechselnd. Die Krämpfe dauern 8 Stunden an, gehen erst auf 0,75 g Chloral zurück. Facialisphänomen 0. Etwas Husten. Lungen o. B. Hals leicht gerötet. K.Ö.Z. = 7 MA. Keine Karpopedalspasmen. Keine Nackensteifigkeit. Keine abnormen Reflexe. Fontanelle stark vorgewölbt. Die Lumbalpunktion ergibt einen unter leichtem Druck sich entleerenden Liquor. Keine Eiweißvermehrung. Vollkommen klar. Das Kind bekommt Brustmilch. Nach 24 Stunden Ruhe wieder allgemeine Krämpfe, dann frei.

29. I. Sehr stark vorgewölbte Fontanelle, sehr gespannt. Wieder Krämpfe, höheres Fieber. Lumbalpunktion ergibt ein sich tropfenweise entleerendes Punktat ohne vermehrten Eiweißgehalt.

3. II. Mehrere neue Furunkel am Kopf. Schwerer Allgemeinzustand. Temperatur um 38°, einige Zeit bis 40°.

6. II. Phlegmone der Schädeldecke, von einem Furunkel ausgehend. Incision.

12. II. Schwerer Allgemeinzustand. Seit gestern wieder heftige Krämpfe, die auf größere Dosen Chloral zurückgehen. Keine Nackensteifigkeit. Keine Reflexerhöhungen. Keinerlei sonstige nervöse Erscheinungen.

16. II. Hat jeden Tag stundenlang allgemeine Krämpfe. Kein Zeichen der Tetanie. Schlechter Allgemeinzustand, der sich in Schlaffheit und Mattigkeit, Appetitlosigkeit äußert. Puls 140 bis 160, während der Anfälle häufiger.

22. II. Das Fieber tendiert nach unten. Die Krämpfe bestehen noch zeitweise. Das Kind sieht sehr schlecht aus, gelblich-weiße Gesichtsfarbe. Keine neuen Furunkel. Am Hinterkopf ein großer Hautdefekt.

27. II. Wieder stärkere Krämpfe. Leichte Nackensteifigkeit. Stark vorgewölbte Fontanelle. Lumbalpunktion: erhöhter Druck. Kein vermehrter Eiweißgehalt. Vollkommen klar. Von der Punktion der Fontanelle wird wegen der Furunkulose der Kopfhaut abgesehen.

28. II. Das Fieber zeigt nur noch geringe Zacken. Das Allgemeinbefinden hat sich etwas gehoben. Augenhintergrund o. B. Krämpfe noch zeitweise und kurz dauernd.

10. III. Nach 8tägiger Unterbrechung gestern wieder Krämpfe. Temperatur 37,3°.

13. III. An Händen, Füßen und am Bauch impetiginöses Ekzem. Wa.-R. 0. Auf Schwefelzinkpaste Heilung.

16. III. Gestern plötzlicher Temperaturanstieg auf 40°. Husten. Dyspnoe. Nasenflügelatem. L. H. U. Knisterrasseln. Atmung unbestimmt.

19. III. Das hohe Fieber hält an. Keine deutliche Pneumonie. Schwerer Allgemeinzustand. Schwere allgemeine Krämpfe.

21. III. Zustand schwer. Leicht gelbliche Verfärbung der Haut. Sehr erhebliche Anämie. Sehr hohes Fieber. Fast dauernd Krämpfe, die bis zum Exitus bestehen. In den letzten Tagen Gewichtssturz. Exitus am 21. III. 1912.

Obduktionsbefund: Die Durchtrennung des Schädels mit anhaftender Dura läßt etwa 80 ccm rotbrauner hämorrhagischer Flüssigkeit ausfließen. Über der Konvexität lagert zu beiden Seiten der Falx ein mit serös-blutiger Flüssigkeit angefüllter Sack, der beim Abnehmen der Schädelkappe mit dieser im Zusammenhang bleibt. Die Innenfläche der Dura ist ausgekleidet mit einer etwa 2 bis 3 mm dicken Membran. Die größte Stärke findet sich an den Seitenteilen der Ossa paritalia. Von hier aus setzt sich die Membran auf die beiden vorderen und mittleren Schädelgruben fort, in der mittleren Schädelgrube beiderseits geringfügige blutige Flüssigkeitsansammlungen. Die Dura mater der hinteren Schädelgrube ist nicht erkrankt. Pia mater blutreich, Gefäße dilatiert. Gehirn o. B. Ventrikel nicht erweitert. Lunge: hypostatische Pneumonie im linken Unterlappen. Stauungsorgane.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Pachymeningitis haemorrhagica interna.

Mikroskopischer Befund: Die der Dura aufliegende Neomembran läßt sich in 3 verschiedene Schichten trennen: eine dünnmaschige, mit wenigen Zellkernen versehene, sodann eine dichtere wellenförmige von homogenem Bindegewebe. Diese enthält nur wenige langgestreckte Kerne. Die äußerste Schicht besteht wieder aus ganz lockerem Bindegewebe; hier ist der Zellreichtum ein größerer. Besonders auffallend sind vereinzelte runde Zellen mit rundem Kern. Die Capillaren sind zahlreich, weit, mit Blut gefüllt.

18. Gerhard Hauptmann, geb. 6. II. 1913; aufgenommen 1. III. 1913. Kind in Gesichtslage geboren. Bei der Aufnahme guter Ernährungszustand. Gewicht 3400 g. Intertrigo. Nabel leicht entzündet, kleines Granulom. Bednarsche Aphthen, sonst keine Krankheitserscheinungen.

10. III. Dyspepsie. Leichtes Ekzem im Gesicht. Intertrigo. Kopfumfang 39,8 cm.

2. IV. Entlassen in Pflege mit leichtem Ekzem im Gesicht, Schnupfen. Haut intakt.

4. VI. Wiederaufnahme. Seit 3 Tagen Dyspepsie. Abnahme von 4400 auf 4000 g. Krämpfe bestehen seit 3. VI. 1913. Schwere Rachitis. Rachen leicht gerötet. Temperatur 38°. Puls 180. Tiefes Koma. Tonisch-klonische Krämpfe der Gesichtsmuskulatur, der oberen und unteren Extremitäten. Leichte Nackensteifigkeit. Strabismus convergens. Trismus. Mundwinkel nach außen und unten gezogen. Facialisphänomen nicht auslösbar. Stark vorgewölbte und gespannte Fontanelle. Die sämtlichen Suturen des Schädels sind auseinandergewichen und bieten Lücken von $^1/_2$ cm Breite dar. Fontanelle 5:5 cm. Schädelumfang 43,5 cm. Augenhintergrund o. B.

Lumbalpunktion: Druck in seitlicher Lage in Ruhe 750 mm. Zunächst fließt ein völlig klarer Liquor ab, dann nimmt er leicht hämorrhagischen Charakter an, der sich allmählich noch steigert. Der Eiweißgehalt der ersten klaren Portion nicht erhöht. Fontanelle nach der Lumbalpunktion eingesunken.

Diagnose: Meningitis? Dyspepsie. Tetanusähnlicher Zustand. Therapie: Urotropin. Bäder.

5. VI. Die Spannung und Vorwölbung der großen Fontanelle hat sich wieder hergestellt. Trotz großer Chloralgaben und Chloroformnarkose dauernde Krämpfe. Minimale Nahrungsaufnahme. Puls 196. Nackenstarre.

6. VI. Krämpfe der ganzen Körpermuskulatur. Keine Änderung im sonstigen Befinden. Puls 180.

7. VI. Erhebliche Nackensteifigkeit. Streckkontractur der unteren, Beugekontractur der oberen Extremitäten. Tiefe Benommenheit. Vorübergehende Krämpfe der Gesichtsmuskulatur und oberen Extremitäten.

9. VI. Keine Änderung im Befinden. Nahrungsaufnahme besser. Temperaturschwankungen von 36 bis 38°.

10. VI. Die Fontanelle ist weniger gespannt, die Suturen geschlossen. Keine Krämpfe, starke Nackensteifigkeit. Die Beine befinden sich in Extensionscontractur. Bauchdecken gespannt. Reflexe nicht auslösbar.

Lumbalpunktion: Leicht getrübtes Punktat unter gesteigertem Druck. Bakteriologisch: steril (Städt. Untersuchungsamt).

11. VI. Heute wieder Krämpfe.

13. VI. Extremer Opisthotonus. Kontractur der Arme und Beine. Fontanelle eingesunken. Strabismus convergens. Starke Spasmen der Finger. Kernig positiv. Sehnenreflexe gesteigert. Hochgradige Nackenstarre. Somnolenz. Noch leichte Temperatursteigerungen.

15. VI. Keine Änderung im Befinden. Kopfumfang 40,5 cm.

18. VI. Arme und Beine werden adduziert und flektiert gehalten. Hochgradige Nackensteifigkeit mit extremem Opisthotonus. Strabismus convergens. Mitunter schaut das Kind extrem nach rechts. Kernig positiv. Sehnenreflexe gesteigert. Bauchdeckenreflexe nicht auslösbar. Ohren o. B. Hustet sehr stark, bronchitische Geräusche. Pupillen reagieren nicht auf Lichteinfall. Augenhintergrund o. B. Lumbalpunktat steril.

20. VI. Nackensteifigkeit geringer. Etwas Opisthotonus. Nahrungsaufnahme gut. Fontanelle eingesunken, Schädelknochen übereinandergeschoben.

24. VI. Steifigkeit der Gliedmaßen wesentlich geringer geworden. Die Finger befinden sich in krampfhafter Flexionsstellung, weniger die Ellenbogengelenke. Strabismus. Kernig nicht deutlich. Reflexe noch immer leicht erhöht.

25. VI. Keine Nackensteifigkeit mehr, trinkt gut. Hypertonien haben sich gelöst, immer noch rechts Andeutung von Kernig, links nicht mehr. Hustet. Soor. Bei tiefem Atmen rechts unten hinten Reiben und Rasseln auf der Lunge. Schädel merkwürdig konfiguriert: linkes Scheitelbein über linkes Stirnbein, über rechtes Scheitelbein und über Hinterhauptbein geschoben.

27. VI. Schädelumfang 40 cm.

30. VI. Dauernd benommen. Nackensteifigkeit, schielt.

4. VII. Gequälter Gesichtsausdruck. Blick folgt nach oben, doch nicht nach den Seiten. Nackensteifigkeit besteht noch, ebenso Opisthotonus. Hypertonien an Armen und Beinen, besonders an den Fingern. Kernig noch rechts vorhanden. Große Fontanelle etwas eingesunken, bretthart gespannt. Schädelknochen an den Suturen leicht übereinandergeschoben. Starke Hyperästhesie der Haut des ganzen Körpers.

11. VII. Kind sieht immer noch schlecht und gequält aus. Augenmuskellähmungen noch ausgesprochen. Nackensteifigkeit geringer. Spasmen an den Beinen ebenfalls geringer, dagegen noch stark an den Händen. Bauch sehr aufgetrieben, bretthart gespannt.

12. VII. Urin klar. Albumin 0, Sediment 0.

Lumbalpunktion: Es entleert sich ein klarer Liquor, dessen Eiweißgehalt nicht erhöht ist.

15. VII. Großer Drüsenabsceß am Hals links.

22. VII. Incision des Abscesses.

25. VII. Der Absceß ist in Heilung begriffen. Der Allgemeinzustand und Gesichtsausdruck des Kindes ist wenig verändert. Es liegt dauernd mit weit geöffnetem Munde und schmerzverzogenem Gesicht da. Bei jeder Berührung beginnt es sofort zu schreien. Die Fontanelle ist leicht eingesunken und bretthart gespannt. Die Augenmuskellähmungen bestehen unverändert. Die Nackensteifigkeit ist wieder etwas stärker geworden, ebenso bestehen noch deutliche Spasmen der oberen und unteren Extremitäten.

5. VIII. Kind liegt dauernd in Opisthotonusstellung. Leichter Strabismus convergens. Abducensparese rechts. Sehr erhebliche Hyperästhesie der Haut. Das Kind schreit bei der geringsten Berührung. Dermographie. Hypertonie der oberen Extremitäten, weniger der unteren. Bauchdeckenreflexe nicht auslösbar. Große Fontanelle fast verknöchert. Dicke Zunge. Hat noch nicht gelacht.

10. VIII. Kind fixiert. Gute Gewichtszunahme. Lacht noch nicht. Strabismus convergens. Gehör scheinbar intakt. Angedeutete Nackensteifigkeit. Die Arme sind in Adduction kontrahiert. Die Beine in Extension. Keine Krämpfe. Sehr hartnäckige Pfötchenstellungen der Hände, die sich auch durch größere Kraftanstrengungen nicht überwinden lassen.

11. VIII. Ohne Prodrome Exitus.

Obduktionsbefund: Auffallend großer Schädel im Vergleich zu dem äußerst atrophischen Körper. Extremitäten außerordentlich steif, besonders können die Finger nicht zum Strecken gebracht werden. Schädel: Große Fontanelle 2 Fingerkuppen breit, Suturen geschlossen. Bei Durchsägung der Schädelkappe fließen 20 ccm einer braunroten hämorrhagischen Flüssigkeit ab. Die Innenseite der Dura ist überzogen von einer an der breitesten Stelle etwa 7 bis 8 mm dicken, blutig imbibierten, in feinsten, aufeinanderliegenden Lagen angeordneten Membran, die sich über das ganze Schädelgewölbe sowie über die seitlichen Teile, das Stirnbein und die Basis in der vorderen und mittleren Schädelgrube hinzieht. Die oberflächlichsten Schichten der Membran lassen sich unter der Fontanelle abheben, so daß dadurch ein Hohlraum entsteht, der Spuren von beweglicher roter Flüssigkeit in sich birgt. Auf der dem Großhirn zugewandten Seite des Tentorium cerebelli finden sich nur an den Rändern zarteste Ausläufer der Membran. An der Schädelbasis findet sich in beiden mittleren Schädelgruben eine stärkere Häutchenbildung, die sich über eine hämorrhagisch-seröse Flüssigkeitsmenge hinspannt. Die hintere Schädelgrube ist ganz frei von Membran- und Flüssigkeitsbildung. Auch die Keilbeinflügel und der Türkensattel zeigen normale Durainnenfläche. Gehirn: Das ganze Gehirn erscheint zusammengeschrumpft, die Piagefäße sind nicht besonders weit. Die Konsistenz des Gehirns ist hart, die Windungen sind stark gewölbt; die Gehirnfurchen erscheinen überall eingezogen und vertieft. Das Großhirn erscheint fast zu klein für den Schädel. Auf dem Schnitt ist die Rinde sehr auffallend verschmälert; sie beträgt fast nur die Hälfte der normalen Breite oder weniger. Die weiße Substanz ist anämisch, von weicherer Konsistenz als die Rinde. Die Seitenventrikel sind etwas erweitert, enthalten klare Flüssigkeit. Ependym glatt. Tela chor. o. B. Kleinhirn vollkommen intakt. Rückenmark o. B. Innere Organe: vermehrter Blutgehalt, Dilatation des rechten Herzens.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Pachymeningitis haemorrhagica interna. Schrumpfung des Großhirns. Leichter Hydrocephalus internus.

Mikroskopischer Befund: Typische Membranbildung. Bindegewebe nur in den am meisten piawärts gelegenen Schichten etwas kernreicher, zahlreiche Pigmentzellen in allen Lagen. Ausgedehnte Blutungen. Keine sekundären Veränderungen in der pachymeningitischen Membran.

Symptomatologie und Verlauf.

Das Hauptsymptom, das allen Spielarten der Krankheit in gleicher Weise eigen ist, ist die Veränderung des Schädels. Sie wird während des Säuglingsalters niemals vermißt und fällt meist als erstes Krankheits-

zeichen auf. Die Größe des Schädels kann sehr variieren, mitunter ist sie mehr dem Auge als dem Metermaß faßbar. Aber der gemessene Umfangszuwachs scheint selbst auf der Höhe der Erkrankung 5 bis 6 cm nur sehr selten zu übersteigen; meist bleibt er unter dieser Zahl. Ich sage „scheint", weil wir nur in wenigen Fällen über fortlaufende, schon vor der Erkrankung regelmäßig vorgenommene, Messungen verfügen. Zu diesen gab erst die bereits eingetretene Erweiterung des Schädels den Anstoß, und so können wir nur aproximative Werte nennen. Auch in der Literatur finde ich keine genauen Angaben hierüber. In allen Berechnungen ist die Zunahme des Umfanges infolge des physiologischen Wachstums nicht in Anschlag gebracht. Denn wir können nicht wissen, ob in dieser Zeit überhaupt ein solches stattfindet. Wenn wir mit Rücksicht auf den schlechten Ernährungszustand fast aller jener Kinder die kleinsten Schädelmasse des normalen Kindes nach den Tabellen von Gundobin zugrunde legen, so haben wir auch diesen gegenüber nur in zwei Fällen mehr als 5 cm Zuwachs, nämlich 6 bis 7 und 9, herausrechnen können. Der größte Schädelumfang, den wir überhaupt zu beobachten Gelegenheit hatten, betrug 51 cm bei einem $^3/_4$ Jahr alten Kinde, in einem anderen Falle 49 cm bei einem ebenso alten Säugling. Finkelstein-Misch beschrieben einen Schädel von 51,5 cm Umfang (6 Monate alt), Göppert einen 54 cm großen im Alter von 15 Monaten Größere Zahlen haben wir auf einen gleichzeitig bestehenden Hydrocephalus internus zu beziehen. So beruhten auch die exorbitant großen, oft erwähnten Hydrocephali externi von Neudörfer, der eine Maschinerie konstruieren mußte, um den Schädel mit seinen 10 Pfund Flüssigkeitsinhalt zu tragen, ferner der von Steiner und Neureutter, der 71 cm Umfang maß, sicher auf einer Kombination von externem und internem Wasserkopf.

Der Schädel wächst gewöhnlich langsam und gleichmäßig in mehreren Wochen (Abb. 4 und 5), oder sprunghaft an einem oder mehreren Tagen (Abb. 6). Die rapideste Vergrößerung, nämlich um 4 cm in

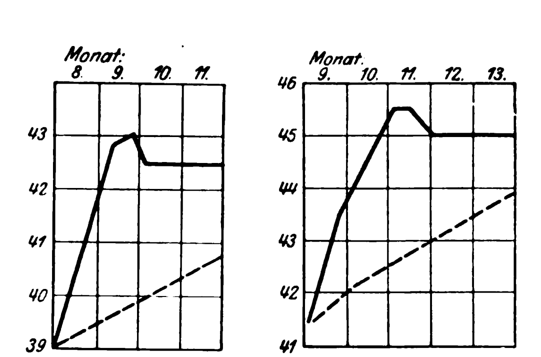


Abb. 4 und 5. Schädelwachstum infolge Bildung eines pachymeningitischen Ergusses und Stillstand des Prozesses.*)

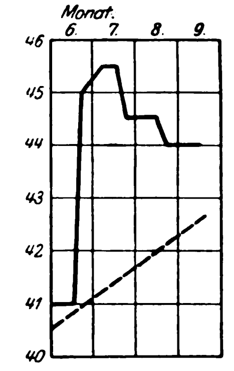


Abb. 6. Sprunghaftes Wachstum des Schädels. Beginnende Resorption des Ergusses.*)

*) Die unterbrochene Linie zeigt die Wachstumsrichtung eines gleichaltrigen normalen Schädels (nicht die absoluten Zahlen des Schädelumfangs).

8 Tagen, fanden wir einmal gelegentlich eines Rezidives. Eine Eigentümlichkeit des pachymeningitischen Schädelwachstums besteht ferner darin, daß es sich nicht kontinuierlich bis zu seiner höchsten Entfaltung fortsetzt, sondern in einer großen Zahl der Fälle schubweise vor sich geht. Es erweist sich als getreues Abbild der intrakraniellen Flüssigkeitsansammlung, indem nach einigen Tagen oder Wochen stärkerer Schädelausdehnung ein Stillstand eintritt, dem wiederum nach Tagen oder Wochen eine Zeit mehr oder weniger starken Wachstums folgt (Abb. 7).

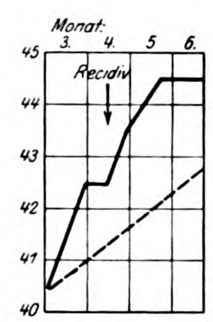


Abb. 7. Schubartiges Wachstum des Schädels (Recidiv).*)

Die Haut des Schädels, dessen Venen mehr oder weniger erweitert sind, besitzt von Natur die Ausdehnungsfähigkeit, die es ihr ermöglicht, ohne Schaden dem Wachstum des knöchernen Schädels zu folgen. Sie nimmt deshalb auch in den größten Umfängen des pachymeningitischen Wasserkopfes niemals das glänzende Aussehen der Oberfläche an, wie bei den großen Formen des Hydrocephalus internus. Aber die Spannung der Kopfhaut ist doch häufig so groß, daß die Oberlider hochgezogen werden und die Sclera oberhalb der Iris sichtbar wird. Dann erscheinen die Bulbi hervortretend oder wie nach abwärts gerichtet. Die Augenlider können mitunter im Schlaf nicht ganz geschlossen werden, sondern sie lassen bisweilen einen schmalen, wenige Millimeter breiten, Spalt frei. Damit nähert sich, allerdings in seltenen Fällen, der Aspekt des Kranken dem des internen Wasserkopfes. (Abb. 8.)



Abb. 8. Hydrocephalus externus pachymeningiticus. Exophthalmus. Unvollständiger Lidschluß nach Finkelstein, Lehrb. d. Säugl.-Krankh.

Bei der Beschreibung der Kopfhautveränderung muß noch eines merkwürdigen Symptoms Erwähnung geschehen. Es scheint sehr selten vorzukommen und ist meines Wissens nur von Graefe**) einmal beschrieben worden: Wenn infolge der starken Ausdehnung des Schädels die Spannung einen hohen Grad erreicht, kann der pachymeningitische Erguß durch die

*) Vgl. die Fußnote auf voriger Seite.
**) Zitiert nach Hyguenin.

Kopfhaut hindurch sichtbar werden. Wir erlebten diese Erscheinung in zwei Fällen. Zu beiden Seiten der Mittellinie der großen Fontanelle trat eine bläulich-graue, transparente, ovale, flächenhafte Verfärbung in die Erscheinung. Es war der pachymeningitische Erguß, der deutlich aus der Tiefe durch die dünne Schädeldecke hindurchschimmerte (Abb. 9). Nach einigen Wochen verschwand das Symptom wieder.



Abb. 9. Transparenter pachymeningitischer Erguß.

Die Form des Schädels unterscheidet sich kaum von dem Aussehen eines Hydrocephalus internus. Sachs, Bokay geben an, daß beim Hydrocephalus internus eine Ausdehnung im fronto-occipitalen Durchmesser, beim Hydrocephalus externus eine nach allen Richtungen gleichmäßige Erweiterung erfolge. Nach unseren Erfahrungen trifft dies, soweit es die Pachymeningitis betrifft, nicht ganz zu. Die Erweiterung des Schädels kann bei der Pachymeningitis haemorrhagica interna nach allen Richtungen hin erfolgen, sie kann vorwiegend den biparietalen Durchmesser betreffen und schließlich auch im fronto-occipitalen Durchmesser stattfinden, so z. B. dann, wenn der Erguß sich in der Regio frontalis hinter den Stirnbeinen angesiedelt hat (Abb. 10).

Das Wachstum des Schädels wird auch ohne Messung deutlich durch das Größerwerden der Fontanelle. Die Ränder weichen auseinander, und ihre Abstände können sich um 2 bis 10 cm verbreitern, ja, sie können das ganze Schädeldach einnehmen (Heubner, eigene Beobachtung). Mit der großen Fontanelle entfernen sich auch die Ränder der Schädelschuppen in ihren Suturen voneinander. Die Nahtdiastase, die auf diese Weise entsteht, beträgt wenige Millimeter bis zu 2 cm und betrifft alle Suturen des Hirnschädels, in besonderem Maße die Sutura frontalis und sagittalis sowie die Suturae coronariae, während die Lambdanaht sich gewöhnlich in geringerem Maße erweitert.

a *b* *c* *d*

Abb. 10. *a* Schädelerweiterung im fronto-occipitalen Durchmesser.
b Schädelerweiterung im biparietalen Durchmesser.
c und *d* ballonartige Erweiterung des Schädels.

Die Dehiszenz der Stirnbeine reicht bisweilen bis zur Nasenwurzel und geht hinten in die stets verbreiterte große Fontanelle über. Die Kranznähte reichen bis tief hinab zur kleinen Seitenfontanelle und in die Gegend des Jochbogens. Der Hinterkopf selbst ist jedoch an der Vergrößerung des Schädels weniger beteiligt. Dies ist eigentlich selbstverständlich, da die hintere Schädelgrube von der Krankheit stets verschont bleibt.

Infolge des hohen Innendruckes ist die Fontanelle gespannt, die Vorwölbung ist häufig nicht bloß dem Tastgefühl, sondern auch dem Auge erkennbar. Diese Spannung kann sich auch der Suturen bemächtigen und bei genügender Breite dem tastenden Finger mitteilen. Pulsation der Fontanelle ist nicht selten.

Die aus ihrem Zusammenhang voneinander gelösten Schädelknochen fühlen sich bei der Betastung häufig weich an, besonders an den Rändern der Schuppen. Allein man darf sich nicht täuschen; die Knochen geben dem Druck der Hand leicht nach, da sie an ihrem Nachbarknochen, der von ihnen getrennt ist, keinen Widerstand finden.

Die Erweiterung des Schädels tritt gemäß der meist symmetrischen Ansammlung der Flüssigkeit fast stets auch gleichmäßig auf beiden Seiten in die Erscheinung. Nur in ganz wenigen Fällen kann die eine Seite des Kopfes die andere an Ausdehnung übertreffen. In diesem Falle sehen wir auch gewöhnlich eine Ektasie der Kopfvenen auf der stärker entwickelten Seite.

Die geschilderten Veränderungen des Schädels können in der verschiedensten Weise miteinander kombiniert sein, und je nach seinem Umfange ergibt sich das bei der Krankheit so augenfällige Mißverhältnis zwischen Kopf- und Gesichtsschädel. Immerhin aber kommen, wie erwähnt, niemals die grotesken Formen wie beim Hydrocephalus internus vor.

Wenn die Krankheit ihren Höhepunkt überschritten, d. h. die Resorption der Flüssigkeitsbildung im Schädel begonnen hat — das ist nach 2 bis 5 Monaten —, verändert sich der Schädel in auffallender Weise: der Umfang wird meist geringer, aber sehr selten um mehr als 2 cm (Abb. 4 bis 6); einmal betrug er $3^1/_2$ bzw. $4^1/_2$ cm (Abb. 11). Freund sah einen Schädel, der in 5 Monaten um 8 cm gewachsen war, in abermals 5 Monaten 7 cm an Umfang verlieren. Diese ungewöhnlich große Zu- und Abnahme des Schädels bezieht Freund z. T. auf die Bildung und die Resorption des gleichzeitig bestehenden Hydrocephalus internus. Die Fontanellen und Suturen werden immer schmäler, und schließlich wachsen sie allmählich zusammen. Die Fontanelle sinkt ein (Abb. 12), und hierbei nimmt der Scheitel oftmals eine sattel- oder muldenähnliche Form an, die sich später dauernd erhalten kann. Ausbuchtungen

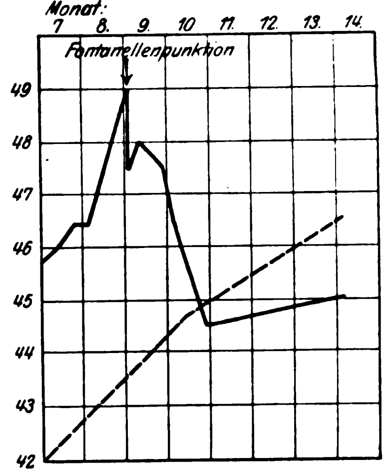


Abb. 11. Kleinerwerden des Schädels im Anschluß an eine Fontanellenpunktion*).

*) Vgl. die Fußnote auf S. 599.

an den Stirnbeinen finden sich auch in späterer Zeit, wenn der Schädel wieder sein normales Wachstum angetreten hat.

Erfolgt die Flüssigkeitsresorption des pachymeningitischen Ergusses schnell (Abb. 13, 14), so schieben sich die Ränder der Schädelknochen übereinander. Dieses Ereignis sahen wir gelegentlich einer ausgiebigen Fontanellenpunktion (Abb. 11) einige Male im unmittelbaren Gefolge von Gewichtsstürzen, z. B. bei Ernährungsstörungen. Es war hier eine Wasserwanderung eingetreten nach jenen Orten, an denen der Körper der Flüssigkeit bedurfte. Die Konfiguration des Schädels ähnelt dann der des Neugeborenen.



Abb. 12. Muldenförmiges Einsinken der großen Fontanelle. (Erguß resorbiert.)

Nach einigen Wochen oder Monaten des Stillstandes beginnt der Schädel, wenn kein Rezidiv die Rekonvaleszenz stört, wieder sein normales Wachstum und scheint es auch später fortzusetzen. Bei den Nachuntersuchungen der Kinder machten sich aber doch gewisse Abweichungen in der Form (s. oben) und in der Größe bemerkbar.

In der veränderten Formation des Schädels haben wir das beherrschende und augenfälligste Krankheitszeichen vor uns.

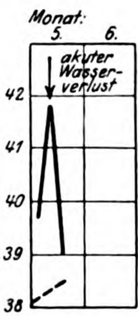


Abb. 13. Plötzliches Zusammensinken des Schädels bei Gewichtssturz infolge Ernährungsstörung *).

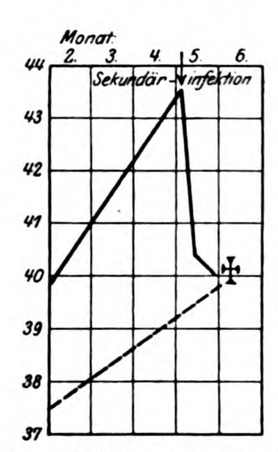


Abb. 14. Plötzliches Zusammensinken des Schädels infolge Gewichtssturzes bei einer Sekundärinfektion *).

Die intrakranielle Raumbeschränkung äußert sich im Krankheitsbilde in den mannigfaltigsten Abstufungen. Wie ich zu Anfang ausführte, sind neben dem abnormen Schädelwachstum die Erscheinungen des Hirndruckes bei der Pachymeningitis die am meisten hervortretenden Symptome. Besonders die Konvulsionen markieren sich auffallend im Krankheitsbilde und waren in zahlreichen alten Schilderungen nächst dem Schädelwachstum auch das einzige Symptom. Aber wenn wir unser Auge

*) Vgl. die Fußnote auf S. 599.

auf das Krankheitsbild einmal eingestellt haben, so werden wir auch geringfügigere Manifestationen des Hirndruckes richtig einzuschätzen wissen. Ein wichtiges Symptom ist die motorische Unruhe. In den leichtesten Fällen tritt sie kaum in anderer Form auf als bei nicht cerebralen Krankheiten. Schwere Formen äußern sich in heftigen Jaktationen des Kopfes und der Extremitäten. Automatische und Zwangsbewegungen der Extremitäten, Grimassieren beschrieben Legendre und Heubner. Auch wir beobachteten diese Symptome verschiedentlich, ferner zweimal choreatiforme Bewegungen.

Das cerebrale Erbrechen scheint selten zu fehlen. Es hält meist am längsten von allen Erscheinungen an und stellt sich anläßlich eines Rezidives wieder ein. Der bei älteren Kindern stets am ersten auftretende und nicht verschwindende Kopfschmerz (Steffen) ist auch beim Säugling ein häufiges Symptom. Von den älteren Säuglingen wird es bereits geäußert, indem die Kinder mit beiden Händen ängstlich und weinend nach ihrem Kopf greifen. Schreien wird fast nie vermißt, und oft werden wir durch das typische Kreischen (Cri hydrocephalic) auch ohne andere Symptome auf den Sitz des Leidens hingewiesen. In den mittelschweren Fällen finden wir Somnolenz, Sopor, in schweren Koma. Diese Störungen des Sensoriums können tagelang anhalten und sich beim Rezidiv wiederholen. Eigenartige Zustände, die man wohl als Absenzen bezeichnen kann, sahen wir bei einem kleinen Kranken: beim Spielen starrte das Kind vor sich hin, reagierte nicht auf Anruf. Der Anfall dauerte $^1/_2$ bis 1 Minute. Eingeleitet wurde er durch plötzliches unmotiviertes, durchdringendes Aufschreien, das plötzlich abbrach und in den Zustand der Bewußtlosigkeit überging. Nach dem Anfall trat wieder Wohlbefinden ein. Auch ohne das einleitende Schreien sahen wir bei einem anderen Kinde solche Anfälle von Geistesabwesenheit. Am längsten persistiert die ängstliche Verstimmung und das weinerliche Wesen, das in mehr als der Hälfte aller Fälle zur Beobachtung kommt. Ebenso oft haben wir Druckschmerzhaftigkeit des Kopfes, etwas seltener die Hyperästhesie der ganzen Körperhaut feststellen können. Die subjektiven Symptome des Leidens kommen bei der Schilderung des Krankheitsbildes leider viel zu kurz. Da unser Material zum größten Teil das Säuglingsalter betrifft, müssen wir uns mehr an die objektiven Krankheitszeichen halten.

Unter diesen ist das alarmierendste der Krampfanfall. Er leitet in mehr als der Hälfte der Fälle das „akute Stadium" ein. Die Krämpfe haben klonischen oder tonischen oder tonisch-klonischen Charakter und befallen gewöhnlich gleichzeitig den ganzen Körper, einschließlich des Gesichts; nur selten überwiegt hierbei ein Glied oder eine Körperhälfte, selten einmal verläuft der Anfall in der Art einer Rindenepilepsie. Im allgemeinen aber können wir sagen, daß die Krämpfe ganz den tetanischen gleichen, wir können uns daher eine genaue Schilderung versagen. Sie treten bisweilen nur ein einziges Mal nur wenige Sekunden oder Minuten lang auf, um für immer zu verschwinden; sie können aber auch stundenlang anhalten, sich tage- und wochenlang wiederholen.

Wenn sie nach längerer oder kürzerer Dauer aussetzen, bleiben gewöhnlich der Kopfschmerz, Verstimmung, gesteigerte Reflexe und Hypertonien zurück. Die gesteigerten Reflexe sind etwas häufiger eine Begleiterscheinung des Hydrocephalus externus als die Krämpfe. Sie bleiben auch in den Intervallen der akuten Schübe lange Zeit bestehen und verschwinden, wenn das Kind wieder ganz genesen ist. Diese Reflexsteigerung erfährt ihre höheren Grade in Hypertonien und Spasmen der Extremitäten, besonders der unteren. Dann haben wir Fuß- und Patellarklonus, Kernigsches Zeichen. Auch die Arme werden betroffen, besonders die Hände und Finger befinden sich in den schwersten Fällen in einem eigenartigen extremen Zustand der Kontraktur. Wenn sich die Spasmen der ganzen Körpermuskulatur bereits gelöst oder doch erheblich verringert haben, befinden sich die Finger in Pfötchenstellung fest zusammengeschlossen, so fest, daß es auch unter großer Kraftanstrengung nicht gelingt, sie zu lösen. Bei dem Versuch hat man das Gefühl, man müßte sie zerbrechen oder doch die Gelenke luxieren. Diesen Zustand sah ich einmal mehrere Wochen anhalten. Die Füße waren nicht entsprechend betroffen.

Die Bauchdecken sind in diesen Fällen gespannt, häufig bretthart, die Bauchdeckenreflexe oft nicht auslösbar.

Die eben geschilderten Einzelheiten stellen insgesamt die verschiedenen Grade und Abstufungen der Hirndruckwirkungen dar. Ihre Äußerungen können allgemeiner Natur sein, wie das Erbrechen, der Kopfschmerz, die motorische Unruhe, oder sie haben bereits den Charakter der Rindenreizung. Das gilt von den Krämpfen, den gesteigerten Reflexen, den Spasmen. Die pachymeningitische Neubildung der Dura als solche scheint auf die Hirnrinde keinen Einfluß auszuüben; diese wird erst in Mitleidenschaft gezogen durch den Druck des intrakraniellen Extravasates. Es ist kein Zweifel, daß trotz der Nachgiebigkeit der Schädelwandung eine größere Flüssigkeitsansammlung leicht die Hirnrinde zu irritieren vermag. Eine Schädigung ist allein schon durch das Gewicht des auf der Hirnoberfläche lastenden Flüssigkeitssackes vorstellbar.

In der Tat sehen wir in zahlreichen Obduktionen eine Abplattung der Hirnwindungen dort, wo sich Ergüsse der pachymeningitischen Membran angesetzt hatten; ja, in einem Falle fand sich eine erhebliche Atrophie des Gehirns (Fall Hauptmann Nr. 18) infolge Kompression durch den Erguß.

Zu den Symptomen des Hirndruckes und der corticalen Reizung gesellen sich in den schwereren Fällen auch basale Erscheinungen. Sie kommen im ganzen in etwa 25 bis 30 Proz. aller Fälle vor. Hierher gehört in erster Reihe Nackensteifigkeit. Da die hintere Schädelgrube vom Krankheitsprozeß nicht befallen ist, ist sie vielleicht in eine Linie mit der allgemeinen Starre fast der ganzen Körpermuskulatur zu stellen. Sie ist nicht sehr häufig, in den mittelschweren Fällen nur unbedeutend entwickelt und schwindet nach dem akuten Anfall wieder. In den schwereren Fällen nimmt auch sie höhere Grade an und kann bisweilen in Gestalt eines Opisthotonus wochenlang konstanter Befund bleiben. Mit

der Nackensteifigkeit verbunden sind fast stets Hypertonien der Extremitäten und der Bauchmuskulatur. Kernig und Klonus ist dagegen nicht immer vorhanden.

Die Hirnnerven beteiligen sich etwa in einem Drittel aller Fälle am Krankheitsprozeß, und zwar vorwiegend die Nerven des Auges und der Augenmuskeln. Im späteren Lebensalter werden Augenmuskellähmungen bei der Pachymeningitis haemorrhagica interna zu den ganz besonders seltenen Vorkommnissen gerechnet. Die wenigen beschriebenen Fälle waren noch kompliziert durch basale Meningitiden, Hydrops ventriculi usw. (Uhthoff). Beim Kinde finden sich auch in reinen Fällen Augenmuskellähmungen und andere Funktionsstörungen am Bewegungsapparat der Augen. Ungeordnete, unregelmäßige Bewegungen des Bulbus, die oftmals nicht genau auf die ihnen zugrunde liegende Läsion zu prüfen sind, kommen wohl weniger durch Nachlassen der Innervation als durch Reizung der Augenmuskeln zustande. Sie sind relativ häufig. Ein leichter Exophthalmus gehört zu den nicht sehr seltenen Befunden am Auge. Er kann bei der Pachymeningitis haemorrhagica interna auf zweierlei Weise entstehen: mechanisch oder durch Stauung. Wir hatten gesehen, wie eine erheblichere Spannung der Kopfhaut das Oberlid nach oben ziehen kann; dadurch werden die Bulbi scheinbar vorgetrieben, und es entsteht so der Eindruck eines Exophthalmus. Aber auch bei fehlender Spannung der Kopfhaut von erheblicher Art haben wir Protusio Bulbi beobachtet. In diesen Fällen ist der Exophthalmus meist kombiniert mit Stauungspapille, Retinalhämorrhagien usw. Der Exophthalmus war hier nach seiner gewöhnlichen Art durch Stauung des venösen Rückflusses innerhalb der Orbita entstanden.

Ausgesprochene Augenmuskellähmungen, fast stets in Gestalt eines Strabismus convergens, sahen wir in 7 Fällen. Gewöhnlich war der Abducens einer Seite gelähmt, einmal der Musculus internus. Der Strabismus geht nach Überstehen der Krankheit anscheinend nicht immer zurück. Von den geheilten, an Strabismus erkrankten Kindern hatte ich Gelegenheit, zwei nachzuuntersuchen; das eine zeigt noch jetzt im Alter von 9 Jahren seine alte Abducensparese, bei einem anderen 11 jährigen Kinde bestand ebenfalls noch eine leichte Parese des Abducens.

Die Deviation conjugée, die nach Fürstner, Uhthoff eine besondere Bedeutung bei der Pachymeningitis haemorrhagica interna im späteren Lebensalter hat, ist im Kindesalter außergewöhnlich selten. Bei Steffen ist sie noch nicht beobachtet gewesen. Auch Finkelstein tut ihrer nicht Erwähnung. Ich sah sie 3 mal. Einmal war das Gehirn infolge großer Ergüsse über der Konvexität und an der Basis zusammengeschrumpft.

Die häufigste Augenmuskelveränderung ist der Nystagmus. Nach Uhthoff kommt dieses Symptom bei der Pachymeningitis haemorrhagica interna des Erwachsenen nicht zur Beobachtung. Fürstner hielt einseitige Nystagmusbewegungen für ein diagnostisch wichtiges Zeichen; nach ihm soll bei einseitiger Lähmung der Nystagmus auf der ge-

lähmten Seite nicht über die Mittellinie hinausgehen. Nystagmus im Kindesalter erwähnen Steffen, Göppert, Finkelstein. Wir sahen ihn in 7 Fällen; 6mal war er doppel-, 1mal einseitig. Er kommt als isolierte, einzige Augenmuskelveränderung oder mit Strabismus kombiniert vor. Zweimal trat er gleichzeitig mit Stauungspapille auf. Er kann in horizontaler oder vertikaler Richtung sich bewegen: 2mal beobachteten wir Nystagmus rotatorius, und zwar doppelseitig.

Störung der Pupillenreaktion ist ein häufig vorkommendes Symptom. Nicht immer ist es möglich, genau ihre Ursache und Bedeutung zu erkennen, ganz abgesehen davon, daß beim jungen Kinde die Prüfung meist auf die Lichtreaktion beschränkt bleiben muß. Bei jedem Krampfanfall kann man Pupillenstarre beobachten. Sie ist beim pachymeningitischen Krampf die Regel. Aber auch in ruhigen Intervallen leidet die Innervation der Pupille. Wir sehen sie mitunter eng oder weit oder von ungleicher Weite. Auch ihre Reaktion auf Licht ist meist erhalten, in einigen Fällen war sie erloschen, in anderen träge.

Ptosis kommt bei der kindlichen Pachymeningitis anscheinend nicht vor. Wir haben sie nie beobachtet; auch in der Literatur ist nichts von ihr bekannt. Dagegen sahen wir einmal klonische Krampfzustände im Oberlid, die sich in Gestalt von Augenzwinkern äußerten.

An dieser Stelle seien auch die nicht direkt vom Nervensystem abhängigen Veränderungen des Auges besprochen. Die pathologischen Befunde im Augenhintergrund nehmen unsere größte Aufmerksamkeit bei der Pachymeningitis haemorrhagica interna in Anspruch. Sie sind sehr mannigfacher Natur. Für die Diagnose nächst der Fontanellenpunktion überhaupt das allerwichtigste Symptom sind die Retinalhämorrhagien, auf die Finkelstein und Göppert zuerst die Aufmerksamkeit lenkten. Ihr Vorhandensein ist bei der Anwesenheit einer Schädelvergrößerung durchaus pathognomonisch für die Pachymeningitis haemorrhagica interna. Diese Befunde sind in fast allen neueren Publikationen bestätigt (Rietschel, Knöpfelmacher, Rosenberg, Wieland). Wir fanden sie in einem guten Drittel aller untersuchten Fälle. Sie waren zur Hälfte auf einem Auge, zur Hälfte auf beiden nachzuweisen. Ihr Sitz kann alle Teile der Netzhaut betreffen und in Form von Punkten, Streifen und in größeren Flächen erscheinen. Einigemal lagen sie direkt an den erweiterten Venen (Abb. 15). Die Venen finden wir überhaupt oft, auch wenn keine Blutungen sichtbar sind, dilatiert und geschlängelt, während die Arterien bisweilen verengt erscheinen. Die Retinalhämorrhagien treten gewöhnlich schon in den ersten Stadien der Krankheit auf und werden nach Wochen allmählich resorbiert. Zweimal wurde eine Glaskörperblutung beobachtet (auch Göppert sah eine solche), zweimal fanden sich Blutungen in den Konjunktiven, der Lidhaut und in der Umgebung der Augen an der Nasenwurzel.

Etwas häufiger als Blutungen in der Retina sind Veränderungen am Nervus opticus. Hier trafen wir je nach der Dauer der Erkrankung Stauungspapille bzw. Neuritis optica oder Opticus-

atrophie an. Die Veränderung kam einseitig oder doppelseitig vor, ohne daß wir in der Lage gewesen wären, hieraus auf besondere halbseitige Lokalisation des Krankheitsherdes Schlüsse zu ziehen.

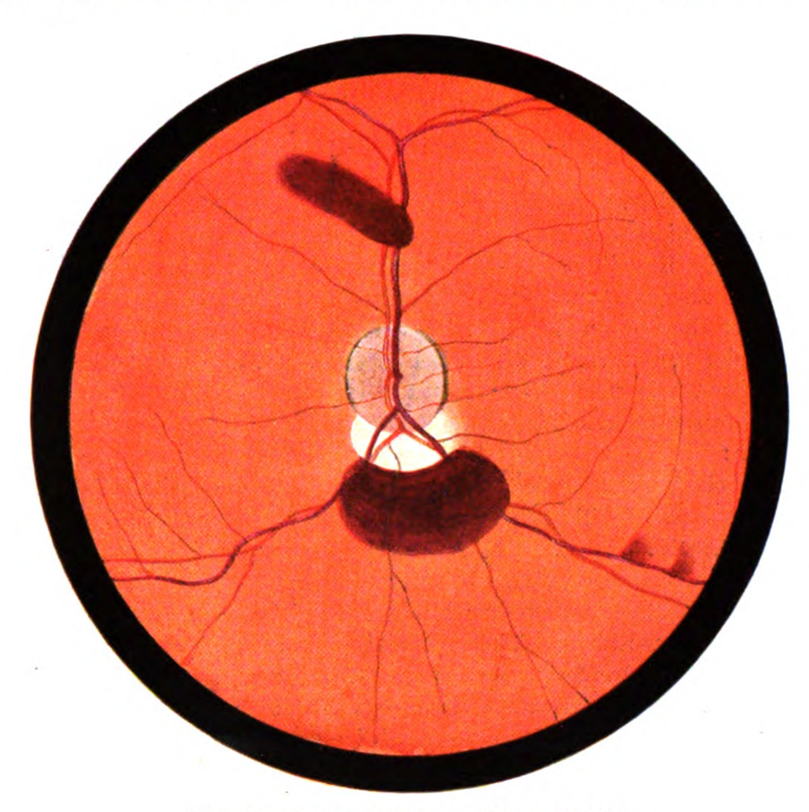


Abb. 15. Retinalhaemorrhagien (s. S. 592).

Die Stauungspapille (früher beschrieben von Heubner, Finkelstein u. A.) und Opticusatrophie fand sich in oder ohne Verbindung mit den Retinalhämorrhagien. Waren sie doppelseitig, so konnten sie in der Intensität des Befundes differieren. Die Stauungspapille soll nach Fürstner, Heubner u. A. bei der Pachymeningitis haemorrhagica interna dadurch zustande kommen, daß sich Blut in die Sehnervenscheide des Opticus ergießt. Uhthoff nimmt an, daß die Voraussetzung für das Zustandekommen einer solchen Stauungspapille basale Blutungen sein müssen. „Fehlen solche, so greifen Bedingungen Platz analog wie beim Hirntumor mit intrakranieller Drucksteigerung.“

Bei der Pachymeningitis haemorrhagica interna haben wir in der Regel keine basale Blutung. Für die Entstehung der Stauungspapille ist nächst der allgemeinen intrakraniellen Drucksteigerung auch der pachymeningitische seröse Erguß an der Schädelbasis verantwortlich zu machen, der eine direkte Kompression des intrakraniellen Anteils der Hirnnerven verursachen kann.

Infolge eines solchen Ergusses war die Atrophie des Chiasma opticum und der Nervi optici einmal so hochgradig, daß diese eine E-Violinsaite an Umfang nicht übertrafen (siehe Fall Ulrich Nr. 19).

Stauungspapille und Atrophie des Opticus können eine mehr oder weniger starke Beeinträchtigung des Sehvermögens zur Folge haben. Bérard und Finkelstein beobachteten Blindheit; Rietschel sah in seinem Falle auf der einen Seite Amaurose, auf der anderen vermindertes Sehvermögen. Einen besonders interessanten, durch Jahrzehnte verfolgten Fall beschrieb J. Hirschberg, von Mendel als „Pachymeningitis?“ gedeutet: Ein 7jähriger Knabe erkrankte plötzlich an einer „fulminierenden Erblindung durch doppelseitige Stauungspapille“, zu der sich Erweiterung der Retinalvenen und Retinalhaemorrhagien gesellten. Das Sehvermögen, das zunächst = 0 war, besserte sich bereits im Laufe der ersten Wochen. Nach 14 Jahren war es fast normal, obwohl der Sehnerv fast atrophisch aussah. (S. auch Prognose S. 637.)

Kehren wir nach dieser Schilderung der Augenveränderungen zur Schädelbasis zurück, so bleibt von den übrigen Hirnnerven noch folgendes zu sagen:

Der einzige Fall einseitiger Parese des N. facialis bei der kindlichen Pachymeningitis haemorrhagica interna ist von mir beschrieben worden (D. m. W. 1913, S. 1121). Allerdings litt dieser Säugling auch an einer Lues congenita. Diese war kurz vorher gut behandelt worden. Im Verlaufe einer akuten Exacerbation der Pachymeningitis haemorrhagica interna, die eine bedeutende Schädelvergrößerung im Gefolge hatte und die durch Punktion der Fontanelle diagnostiziert wurde, trat eine Facialisparese auf. Sie schwand trotz energischer antiluetischer Kuren nie mehr völlig bis zum Tode des — im übrigen von seiner Lues geheilten — Kindes in seinem 8. Lebensjahre. Es besteht natürlich die Möglichkeit, die Lues für die Erkrankung anzuschuldigen und eine gummöse basale Meningitis mit gummöser Neuritis des N. facialis zu supponieren, die German in einem Falle beschrieben hat. Diesen bezeichnet Finkelstein als ein Unikum. Ich möchte mit Rücksicht darauf, daß sich die Facialisparese der antiluetischen Behandlung gegenüber refraktär verhielt, diesen Fall der Pachymeningitis haemorrhagica interna eingereiht wissen.

Bérard beschrieb Taubheit in einem Falle. Reizzustände im Gebiet des Nervus facialis von ticähnlicher Beschaffenheit haben wir in einem Falle zu beobachten Gelegenheit gehabt. Sie bestanden einseitig. Klonische Zuckungen im Facialisgebiet waren hie und da als Teilerscheinung oder auch selbständig bei Konvulsionen zu verzeichnen. In einem Falle, der sich durch schwere Hypertonien der ganzen Körpermuskulatur auszeichnete, bestand Trismus.

Eine Beteiligung der übrigen Hirnnerven an dem Krankheitsbild der Pachymeningitis haemorrhagica interna wurde bisher nicht beobachtet. Störungen der Intelligenz während des akuten Stadiums der Krankheit erwähnt Henoch.

Die Symptomatologie der Pachymeningitis haemorrhagica interna

ist mit der Schilderung der Veränderungen am Schädel und am Nervensystem bezw. an den Sinnesorganen erschöpft. Nur über das Verhalten der **Temperatur** wäre noch zu erwähnen, daß selten Untertemperaturen, häufiger Fieberschübe leichterer Art vorkommen. In den schwersten foudroyant verlaufenden Fällen erhebt sich das Fieber zu höheren Graden und erreicht ante exitum nicht selten die höchsten Gipfel von 40 bis 41°. (Abb. 16 und 17.)

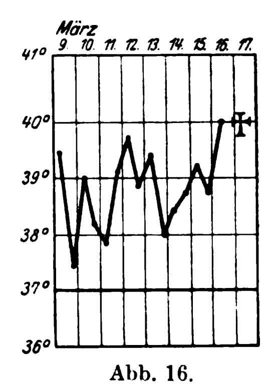


Abb. 16.

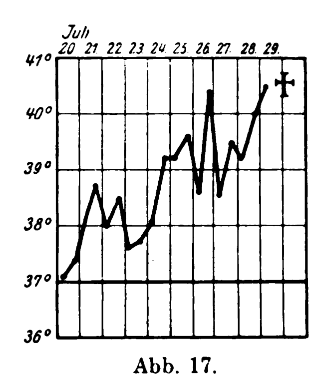


Abb. 17.

Fieber bei foudroyanter Pachymeningitis haemorrhagica interna.

Der Verlauf der Erkrankung ergibt sich aus dem oben Gesagten. Es wäre zusammenfassend noch folgendes zu bemerken:

Die pathologisch-anatomischen Anfänge der Krankheit lassen sich im klinischen Bilde nicht erkennen. Wenn die ersten klinischen Zeichen sich einstellen, muß der Hydrops des Schädels bereits zu größerer räumlicher Ausdehnung gediehen sein. Zu welcher Zeit diese eintritt, läßt sich mit Sicherheit nicht sagen. Wahrscheinlich dauert das Latenzstadium mehrere Wochen, vielleicht 2 bis 3 Monate (s. Kapitel Ätiologie).

Die klinischen Erscheinungen können völlig auf das gesteigerte Schädelwachstum beschränkt bleiben. In der weitaus größten Mehrzahl der Fälle jedoch treten im „akuten Stadium", d. h. in der Zeit, in der der intrakranielle Druck eine bestimmte Größe erreicht, akute Krankheitssymptome von seiten des Nervensystems hinzu.

Diese klingen mehr oder weniger schnell wieder ab, verschwinden endgültig, oder aber sie wiederholen sich nach Tagen oder Wochen gelegentlich einer erneuten Flüssigkeitsvermehrung im Schädelinnern (**Rezidiv**).

Ebensowenig wie für den Beginn haben wir feste Anhaltspunkte für die Beendigung des Krankheitsprozesses. Einige Zeit, nachdem das pathologische Schädelwachstum seinen Höhepunkt erreicht hat, sinkt die Fontanelle ein als Zeichen dafür, daß der Hydrocephalus externus stationär geworden ist. Zu dieser Zeit braucht der Krankheitsprozeß jedoch noch nicht abgelaufen zu sein; denn wir sehen gelegentlich noch einmal ein Rezidiv mit erneuten Nervensymptomen und neuem Schädelwachstum. Sobald der Schädel sich jedoch spontan meßbar verkleinert,

ist das resorptive Stadium der Erkrankung und damit wohl auch der Beginn des Heilungsprozesses eingetreten. Später ist keine neue Exacerbation mehr zu erwarten. Die Zeit vom Auftreten der ersten Erscheinungen bis zum Kleinerwerden des Schädels beträgt gewöhnlich 3 bis 4 Monate, nur einmal betrug es $2^1/_2$ und einmal 4 bis 5 Monate. Diese Zahlen unterscheiden sich erheblich von denen Légendres, der das hydrocephalische Stadium 8 bis 30 Monate andauern sah.

In schweren Fällen persistieren bisweilen Rinden- und basale Symptome über Wochen und Monate, bis sie schließlich im Tode endigen.

In den allerschwersten foudroyanten Fällen sterben die Kranken gewöhnlich schon im „akuten Stadium".

Die Sekundärinfektionen.

Abgesehen von den schwersten Fällen würde die Pachymeningitis haemorrhagica interna in der überwiegenden Zahl den eben geschilderten Verlauf nehmen, wenn den Kranken nicht von anderer Seite Gefahr drohte. Da die Kinder sich sämtlich in einem reduzierten Ernährungs- und Kräftezustand befinden, sind sie, solange Säuglingsstationen sie beherbergen, allen möglichen Fährlichkeiten ausgesetzt. Weit weniger sind es die Ernährungsstörungen, denen sie zum Opfer fallen, als vielmehr die Infektionen der Luftwege. Die weitaus größte Mehrzahl der Kinder erlag einer Bronchopneumonie. Die Empfänglichkeit für diese beruht auf denselben Ursachen, die auch bei der Entstehung der Pachymeningitis selber im Spiele sind.

Insbesondere disponiert die Pachymeningitis haemorrhagica interna in ausgesprochener Weise zu Infektionen der Meningen. In unserem Material begegneten wir 9mal verschiedenartigen Meningitiden, die zum Tode der Kinder führten. Diese Neigung der bereits erkrankten Dura zu bakterieller Infektion ist noch nicht genügend gewürdigt. In der Literatur sind solche Fälle bekannt (Mettenheimer, Kluck. Krücke, Kasemeyer, Kowitz). Aber die meisten Autoren brachten die Bakterienbefunde in ätiologische Beziehung zur Pachymeningitis haemorrhagica interna.

Nun weiß man, daß die gesunde harte Hirnhaut eitrigen Entzündungen gegenüber sich nicht besonders empfindlich zeigt. Solche Entzündungen treten meist lokal, in der Nachbarschaft von entzündlichen Vorgängen am Schädel oder fortgeleitet von der Pia mater auf. Dagegen sind diffuse bakterielle Entzündungen der Dura mater stets als sekundär aufzufassen und die als primär gedeuteten Pachymeningitiden (z. B. Schottmüllers Streptokokkeninfektion) mit Reserve zu betrachten. Selbst die tuberkulöse Pachymeningitis interna, die noch am längsten als einzige primär infektiöse Affektion der Dura mater galt, hat sich auch als Implantations- und Kontaktinfektion erwiesen (Chiari).

Die bakteriellen Befunde bei Pachymeningitis haemorrhagica interna sind lediglich sekundärer Natur. Wir sahen Infektionen mit Tuberkulose, Streptokokken, Bact. coli, Pneumokokken. Diese

Sekundärinfektionen können in jedem Zeitpunkte der primären Erkrankung sich einstellen, sowohl während des akuten wie auch während des chronischen Stadiums. Auch nach Ablauf der klinischen Erscheinungen, wenn der Prozeß jahrelang bereits zum Stillstand resp. zur Ausheilung gelangt war, ist die Gefahr einer Sekundärinfektion noch immer vorhanden. Letzteres gilt anscheinend besonders von der tuberkulösen Meningitis. Folgende Krankengeschichten bieten Beispiele von Sekundärinfektionen:

19. Gertrud Ulrich, geb. 16. IV. 1910; aufgen. 9. V. 1910. Das Kind wird aus der Entbindungsanstalt hergebracht. Status: Untergewichtiges, rosiges Kind. Innere Org. o. B. Fieber in den ersten Tagen. Starker Schnupfen. Eitrige Conjunctivitis rechts.

22. VI. Cyanose der Hände. Das Kind schnieft stark. Rhagaden an den Lippen. Wa. R. negativ, Gesichtsfarbe gelbgrau. Dann gute Entwicklung.

5. VIII. Starker Schnupfen, weiter gutes Gedeihen.

5. IX. Status: Agiles Kind in ziemlich gutem Ernährungszustand mit gesunder Hautfarbe. Leichte Cyanose der Hände und Füße. Aktive Rückenlage, Beine angezogen, stark gebeugtes Knie, Oberschenkel adduziert, hypertonisch. Streckung der Knie nur bis zu einem gewissen Grade möglich. Kind hat dabei starke Schmerzen. Füße plantar flektiert. Beine gekreuzt, untere Extremität ödematös. Ober- und Unterschenkel scheinbar verdickt, bes. lateral. Beim Betasten und Beklopfen starke Schmerzen. Kein Trousseau, kein Facialisphänomen. Alb.: Spur. Sed. 0. Kein Fieber. Sattelnase, schnieft stark, Opisthotonus, kein Milztumor, keine Drüsenschwellungen. Elektr. Erregbarkeit nicht erhöht. Keine E.A.R.

12. IX. Die Ödeme sind wesentlich geringer, die Schmerzhaftigkeit der Gelenke und Ödeme im Abnehmen. Beweglichkeit der Beine besser. Wa. R. 0.

19. IX. Beweglichkeit der Gelenke vollkommen frei. Schwellung zurückgegangen. Die Streckmuskulatur des rechten Oberschenkels fühlt sich hart an.

22. IX. Keine Schmerzhaftigkeit mehr. K.Ö.Z. $>$ 5 MA.

19. X. Das Kind zeigt zum ersten Male einen Nystagmus horizontalis. Reflexe etwas gesteigert. Kein Facialisphänomen. Keine Zeichen der Rachitis.

1. XI. Kind ist munterer. Status idem.

11. XI. Turgor gut. Muskulatur leidlich agil. Nichts von Rachitis. Costa dec. fuctuans. Diastase der Recti.

20. XI. Gutes Allgemeinbefinden. In der Folgezeit häufig sehr schlechter Appetit. Mangelhafte Zunahme.

14. XII. Appetit ist sehr schlecht. Farbe blaß. Fontanelle 10-Pfg.-Stückgroß. Keine Craniotabes. Zunge belegt. Nystagmus. Deviation beider Bulbi nach links. Blick nach rechts möglich. Facialis 0. Trousseau 0. Keine Carpopedal-Spasmen. Bauchdecken-, Sehnenreflexe leicht erhöht. Babinski +. Kein Klonus. Beim Betasten der Oberschenkelknochen starke Schmerzhaftigkeit, sonst nichts für Barlow. Urin o. B. Ausgesprochene Hypertonie der unteren Extremitäten. Pupillen mittelweit, reagieren prompt auf Lichteinfall. Kopfmaß 42 cm. Länge 54 cm. Brustumfang 39 cm.

Augenhintergrund (Dr. Simon): Bds. Sehnervenatrophie. Nystagmus bes. beim Blick nach außen.

13. II. Das Kind wird in Pflege gegeben. Gewicht 5500 g.

24. II. Wiederaufnahme. Die Pflegemutter gibt an, daß das Kind seit mehreren Tagen unruhig geworden ist und seit gestern Krämpfe hat.

Status: Untergewichtiges blasses Kind in schwerkrankem Zustand. 40° Fieber. Starke Unruhe, lebhafte Jaktationen wechseln alle paar Minuten mit Zuständen schwerer Benommenheit ab. Enorme Hypertonie der Extremitäten. Die

Beine sind in den Knien gestreckt, die Füße plantar flektiert. Opisthotonus. Die Arme abwechselnd in Streck- und Beugespasmen. Hochgradige Nackenstarre. Patellarreflexe stark gesteigert. Patellarklonus, Fußklonus. Fontanelle stark vorgewölbt und gespannt. Nystagmus. Augenhintergrund: Opticusatrophie. Sehr starke Hyperästhesie des ganzen Körpers. Leib etwas aufgetrieben.

Lumbalpuktion: Unter sehr starkem Druck entleert sich eine sehr trübe Flüssigkeit. Es wurden 35 ccm abgelassen. Eiweißgehalt leicht vermehrt. Mikroskop: massenhaft Leukocyten, vereinzelte intracelluläre Diplokokken (?). Im städtischen Untersuchungsamt wurden Kolibacillen nachgewiesen. Urin Alb. + Spur, sonst o. B.

26. II. Befund wenig geändert. Trotz großer Gaben Veronal und Morphium häufige Krampfanfälle. Tiefe Benommenheit. Nahrungsaufnahme sehr gering.

27. II. Enorme Hyperästhesie und Hypertonie. Fast dauernd Krämpfe.

7. III. Der Zustand ist unverändert. Noch immer sehr starke Hypertonien. Opisthotonus, Hyperästhesie. Morphiuminjektion bringt nur kurzdauernde Linderung der Krämpfe. Fontanelle sehr stark gespannt. Der Bauch ist sehr meteoristisch, überall tympan. Schall. Stühle seit heute häufig, spritzend. Nasenflügelatmen. Paravertebrales Rasseln. Abds. Exitus.

Sektionsbefund: An circumscripten Stellen der Ossa parietalia und frontalia durchscheinende Stellen. Fontanelle weit. Bei der Durchschneidung der Dura mater, die mit der Schädelklappe verwachsen ist, fließt eine reichliche Menge (100 ccm) einer blutig jauchigen, übelriechenden Flüssigkeit ab. Die beiden Großhirnhemisphären sind von einer großen blutig imbibierten Kalotte bedeckt, die mit der Dura mater zusammenhängt, von der Pia abzuheben ist. Sie besteht aus einer dicken häutigen Membran und ist in mehrere taschenförmige Abteilungen gegliedert. Diese sind noch zum Teil mit der hämorrhagisch-eitrigen Flüssigkeit gefüllt. Die Wand selbst ist hämorrhagisch imbibiert und von zahlreichen eitrigen Fibringerinnseln bedeckt. Die Membranen lassen sich von der Dura leicht ablösen, sind mehrfach so dick wie die Dura selbst. Auf der Schädelbasis reicht der blutgefüllte Sack beiderseits in die vordere und mittlere Schädelgrube hinein, die hintere Schädelgrube und das Tentorium sind frei.

Verwachsungen mit der Pia sind nirgends vorhanden. Die weiche Hirnhaut ist von der Gehirnoberfläche ablösbar, trübe; in der Umgebung der Gefäße schmale gelbe Streifen und kleine herdförmige Eiteransammlungen. An der Basis auffallend wenig Eiter.

Sehr auffallend ist die Schmalheit der Chiasma opticum ($^1/_2$ — $^1/_3$ der normalen Größe) und der Nervi optici.

Knochen: Deutliche rachitische Veränderung. Keine Zeichen einer abgelaufenen Barlowschen Krankheit.

Nebennieren vergrößert, Hämorrhagien in Mark und Rinde.

Nieren: Leichte Trübung.

Anatomische Diagnose: Pachymeningitis haemorrhagica interna. Eitrige Sekundärinfektion der pachymeningitischen Neomembranen mit Bacterium coli. Meningitis purulenta. Rachitis. Opticusatrophie.

Mikroskopisch: Die Dura zeigt eine dicke Auflagerung von geschichtetem Bindegewebe; die der Dura anliegenden Schichten enthalten nur wenige Zellkerne; weiter zur Oberfläche zu wird das Bindegewebe zellreicher. Spindelförmige Zellen mit runden und langgestreckten Kernen; dazwischen sind zahlreiche polynucleäre Leukocyten eingestreut; etwa in der Mitte der Schicht eine Ansammlung von roten Blutkörperchen und braunen Pigmentniederschlägen. Die oberflächlichsten Lagen der pachymeningitischen Membran sind dicht durchsetzt mit Eiter und Fibrin.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Pachymeningitis haemorrhagica interna; sekundäre eitrige Infektion. Leptomeningitis purulenta.

20. Kurt Versiemer, geb. 14. III. 1910; aufgen. 19. IV. 1910. Anfang Mai leichte Otitis media.

Am 4. XII. wegen Nasendiphtherie nach Rummelsburg verlegt. Hier machte es eine schwere Diphtherie der Nase und des Rachens durch. Es wurde am 12. I. 1911 entlassen. Im November Varicellen. Vom 12. I. 1911 bis 28. II. 1911 in Pflege.

1. III. Wird wegen eines seit mehreren Tagen bestehenden Hustens und Fiebers ins Haus gebracht. Bei der Aufnahme 39,7°. Febris cont. Dürftig ernährtes Kind von 5000 g Gewicht. Sehr blaß; angestrengte keuchende Atmung. Nasenflügelatmen. Fontanelle vorgewölbt. Bronchitische Ronchi überall, Reflexe o. B. Leichte Kraniotabes. Diagnose: Pneumonie.

2. III. Dämpfung rechts in der Axillarlinie. Bronchialatmen. Verstärkter Stimmfremitus. Rasseln. Haut auffallend trocken, pergamentartig. Gesicht sehr blaß. Angestrengte Atmung. Keine Cyanose. Herz leidlich. Temp. 39,3°, 39,6°.

3. III. Heute früh Krämpfe im rechten Arm und rechter Gesichtshälfte. Leichte Benommenheit. Cheyne-Stokessches Atmen. Reflexe o. B. Keine Nackenstarre. Kein Kernig. Kein Facialisphänomen. Pupillen reagieren. Fontanelle vorgewölbt. Hustet wenig. Herztätigkeit kräftig. Ohren o. B. In der rechten Axilla unreines Atmen. Temp. 39,3°, 39,4°. Anfallweises tiefes Aufseufzen.

Augenhintergrund o. B.

Diagnose: Meningitis.

Lumbalpunktion: Erhöhter Druck. Sehr trübe Flüssigkeit mit sehr viel Eiterkörperchen. Intracelluläre Diplokokken. Kulturell: Pneumokokken. Die meningitischen Symptome verschlimmern sich in der Folgezeit. Beständiges hohes re- und intermittierendes Fieber. Allmähliche Verschlimmerung ohne nennenswerte Erscheinungen. Pneumonie R.H.U.

Am 24. III. stirbt das Kind im Koma.

Sektion: Pneumonie R.H.U. Septische Milz. Gehirn: Schädeldecke rachitisch. Die Dura mater ist an ihrer Innenseite an Konvexität und Basis mit Ausnahme der hinteren Schädelgrube von einer gelblichweißen, mit zahlreichen roten Herden durchsetzten Membran überzogen, die sich von der Duraoberfläche leicht ablösen läßt. Größere Blutansammlungen sind nirgends vorhanden. Nirgends eine Sackbildung. In den mittleren Schädelgruben ist die Membranbildung besonders stark entwickelt. Die ganze Leptomeninx ist an Konvexität und ganzen Basis von einem dicken grünlichgelben Eiter bedeckt. Auch die Innenfläche der pachymeningitischen Membran zeigt Eiteransammlung. Gehirnsubstanz o. B. Die Seitenventrikel sind stark erweitert, mit dünner eitriger Flüssigkeit angefüllt. Ependym eitrig belegt.

Anatomische Diagnose: Pachymeningitis haemorrhagica interna, mit sekundär eitriger Infektion. Leptomeningitis purulenta. Pyocephalus internus. Pneumonie des rechten Unterlappens.

Mikroskopischer Befund: Pachymeningitische Neomembran etwa 5mal so dick wie die Dura mater. Sie ist von homogener bindegewebiger Struktur und von einer dicken Aussaat von Leukocyten durchsetzt. Die Ansammlung von Eiterkörpern ist am stärksten in dem piawärts gelegenen Drittel. Ein schmälerer Streifen von sehr dichten Eiterkörperchen befindet sich nahe der Innenschicht der normalen Dura. Auf der Oberfläche der Neomembran ein Netzwerk von Fibrin und Leukocyten.

21. Hans Gladis, geb. 16. III. 1916.

14. XI. 1916. Kind kommt aus einem Säuglingsheim, hat dort vor einigen Wochen einmal Krämpfe gehabt. Status: Gewicht 5900 g. Auffallend großer Schädel; 45 cm großer Umfang. Fontanelle vorgewölbt, gespannt, Gesicht klein. Im rechten Augenhintergrund nasal von der Papille kleine Blutung. Papille selbst sehr blaß. Venen sehr stark gefüllt.

16. XI. Kopfumfang 47,5 cm.

21. XI. Fontanellenpunktion. Entleerung von 15 ccm bernsteingelber klarer Flüssigkeit.

28. XI. Fontanelle stark gespannt, die kl. Font. offen. Sagittal-, Coronar- und Lambdanaht stark klaffend. Keine neuen Blutungen im Augenhintergrund.

12. XII. Kopfumfang 49,5 cm. Sehr gute Gewichtszunahme.

17. XII. Kopfumfang 51 cm. Rechte Pupille größer als linke.

8. I. 1917. Kind hat in den letzten Wochen 5 Gelatineinjektionen bekommen. Gewicht 7900 g. Heute Varicellen. 51 cm.

11. I. Kind sehr elend und matt. 40° Fieber.

13. I. Febris continua zwischen 39 und 40°. Der Kopfumfang ist seit Beginn der Varicellenerkrankung stark gewachsen. Fontanelle sehr stark gespannt. Kopfumfang 53 cm.

16. I. Schädelpunktion: blutig seröses Transsudat, das Streptokokken enthält.

17. 1. Exitus unter meningitischen Erscheinungen.

Sektionsprotokoll. Dura stark verdickt, opak, mit fibrinösen Beschlägen. Beide Hemisphären mit einer 1 mm dicken Neomembran umhüllt. In dem so gebildeten Sack annähernd $^{3}/_{4}$ Liter durch gelösten Blutfarbstoff rotgefärbte und Fibrinflocken enthaltende, getrübte Flüssigkeit. Gehirnwindungen abgeplattet, an verschiedenen Stellen beider Hemisphären beginnende eitrige Infiltration entlang der Gefäße. Paravertebrale Pneumonie der Unterlappen. Milz vergrößert.

Bakter. Bef.: In Fontanellenpunktat und Liquor cerebrosp. Streptokokken nachgewiesen.

Pathol. anat. Diagnose: Pachymeningitis haemorrh. int. Sekundärinfektion mit Streptokokken. Hypostat. Pneumonien.

22. Gerda Madel, geb. 21. VII. 1911; aufgenommen 16. X. 1911. Gewicht bei der Aufnahme 4100 g. Untergewichtiges, sonst kräftiges Kind. Innere Organe o. B.

6. XI. Furunkel. Leidliches Gedeihen. Vom 20. XI. ab zeitweise leichtes Fieber. Anorexie mit leichter Gewichtsabnahme. Wird am 7. XII. wegen Diphtherie dem Krhs. überwiesen. Kehrt am 5. I. 1912 mit einer heftigen Gonorrhöe und blutigem Schnupfen aus dem Krankenhaus zurück.

5. I. Status: Hypotrophisches, sehr blasses Kind, Bauchdecken straff, allgemeine Drüsenschwellungen. Sehr starker Fluor. Gonokokken +. Collargolbehandlung.

24. I. Blutiger Schnupfen ohne Di.-Bacillen, ohne Gonokokken, hält dauernd in wechselnder Stärke an.

5. II. Seit dem 1. II. ist das Kind außerordentlich unruhig, hat sehr starken blutig-eitrigen Schnupfen und Fieber bis 38,8°. Keine Erscheinungen von seiten des Zentralnervensystems. Die große Fontanelle erweitert sich in den nächsten Tagen immer mehr. Der Puls ist nicht herabgesetzt. Die Suturen, besonders die Coronarnähte erweitern sich mächtig, sie sind so breit, daß man den Zeigefinger hineinlegen kann. Leichte Rachitis. Rosenkranz. Leichte Epiphysenverdickungen. Geringe Craniotabes. Kopfumfang 39,7 cm. Keine Blutungen.

Lumbalpunktion: Klarer Liquor, ohne erhebliche Drucksteigerung entleert.

Fontanellenpunktion: Eine bordeauxrote Flüssigkeit wird unter starkem Druck entleert. Nach der Punktion sickert nichts nach. Die Fontanelle ist tief eingesunken. Bei Abstehen der Flüssigkeit setzt sich ein gelblich dicker Satz nieder.

Lumbalpunktion: Nach der Fontanellenpunktion wieder klarer Liquor. Das Sediment des Fontanellenpunktates zeigt einen Bodensatz von gelblicher Farbe, der fast lediglich aus polynucleären, zum größten Teil eosinophilen Leukocyten besteht, in denen sich sehr zahlreiche Streptokokken extracellulär und intracellulär befinden. Überstehende Flüssigkeit bordeauxrot, charakterische Streifen des Oxyhämoglobins im Spektrum. Eiweißgehalt: Esbach 15 Prom. Die überstehende Flüssigkeit gibt positive Guajaktinktur-Terpentinprobe.

Kulturell: Hämolytische Streptokokken in Reinkultur. (Städtisches Untersuchungsamt [Dr. Seligmann].)

Im Lumbalpunktat nur sehr geringe Mengen Eiweiß, $^{1}/_{4}$ Prom.

Lumbalpunktat steril.

Diagnose: Pachymeningitis haemorrh. interna, Sekundärinfektion des abgesackten Transsudats.

6. II. Fontanelle ist wieder sehr stark vorgewölbt, die Stirn nach vorn, die Parietalia zur Seite gedrängt. Fingerdicke Suturen, sehr stark erweiterte Venen am Kopfe, besonders die Jugularis erweitert.

Fontanellenpunktion: Wie gestern Hämolyse, Streptokokken. Eiweiß 15 Prom.

Lumbalpunktion: Liquor schwach getrübt. Streptokokken in Reinkultur. Nach der Punktion Fontanelle eingesunken.

7. II. Fontanelle eingesunken. Augenhintergrund nicht zu spiegeln. Heiße Bäder.

9. II. Fontanelle wieder vorgewölbt. Abends Krämpfe in beiden NN. faciales, Armen und Beinen.

10. II. Fontanelle stark gespannt. Abends Krämpfe. Febris continua 39 bis 40°.

12. II. Krämpfe. Puls schwach. Herztöne leise. Fontanelle mächtig vorgewölbt. Nackenstarre. Patellarreflexe l. angedeutet, r. nicht auslösbar. Kernig +, Facialis 0. Starke Kontracturen der Beine. Kopfumfang 41,75 cm. Linker Augenhintergrund: Papille blaßgrau, trübe, unscharfe Umgrenzung. Rechts gelingt die Spiegelung nicht. Gonorrh. Sekretion aus der Vagina hat vollkommen aufgehört.

14. II. Fontanelle weniger vorgewölbt. Ständige allgemeine Krämpfe. Kopfmaß 40,5 cm.

17. II. Schwerer Durchfall. Tiefer komatöser Zustand. Starke Gewichtsstürze. Der Schädel ist vollkommen zusammengesunken. Die Schuppen sind übereinandergeschoben. Kopfumfang 39 cm.

19. II. Tiefes Koma. Abends Exitus.

Obduktionsbefund: Extrem atrophisches Kind. Schädelknochen übereinandergeschoben. Fontanelle nur fingerkuppengroß. Dura mater über den Hemisphären sowie in der vorderen und mittleren Schädelgrube bds. von einer dicken braun-gelben Schwarte bedeckt. Im Gewölbe der Dura läßt sich die Membran mit der Pinzette aufheben. Es entstehen dabei Höhlen von Gänseeigröße zu beiden Seiten der Falx. Keine Flüssigkeit mehr zwischen den Lagen der Neomembran. An der Stelle der ehemaligen Cyste ist die Neomembran am dicksten, zeigt hier eine sehr starke eitrige Durchdringung. Die übrigen Teile der Neomembran sind ebenfalls mit Eiter und Fibrinflocken bedeckt, aber in wesentlich geringerem Maße. Auch die membranlosen Teile der Dura zeigen diese flockige Trübung der Oberfläche. Zwischen Dura und Pia keine abnormen Verbindungen.

Die weiche Hirnhaut ist trübe, eitrig, ödematös; ihre Gefäße sind hyperämisch, an der Basis und Konvexität begleitet von zahlreichen eitrigen Strängen. Auch in der hinteren Schädelgrube ist die Dura mit Eiter bedeckt.

Gehirn und Kleinhirn o. B. Ventrikel sämtlich nicht wesentlich erweitert. Ventrikelflüssigkeit eitrig getrübt.

Lungen bds. paravertebrale Hypostasen. Übrige innere Organe o. B.

Mikroskopisch: An die nicht veränderte Dura schließt sich eine die Dura etwas an Dicke übertreffende pachymeningitisches Neomembran, die in allen ihren Lagen von Leukocyten gleichmäßig dicht durchsetzt ist.

Pathologisch anatomische Diagnose: Pachymeningitis haemorrhagica interna. Sekundäre eitrige Infiltration der Neomembran.

19. Gertrud Ulrich. Es handelt sich um ein Kind, das vom 4. bis 7. Monat offenbar eine Pachymeningitis haemorrhagica interna durchgemacht hat; es wurden damals Hypertonien der Extremitäten, Hyperästhesie der Haut, Opisthotonus, Nystagmus horizontalis, gesteigerte Reflexe, Déviation conjugée festgestellt. Der Kopfumfang war groß, bei späterer Untersuchung wurde im Augenhintergrund beiderseits Sehnervenatrophie konstatiert. Das

Kind kam in Pflege, ohne daß die Diagnose mit Sicherheit gestellt worden wäre, wurde aber bereits nach $1^1/_2$ Wochen wieder aufgenommen und bot die Erscheinungen einer schweren Meningitis dar. Die Lumbalpunktion zeigte eine eitrige Infektion der Meningen, im Lumbalpunktat wurden Kolibacillen nachgewiesen.

Die Obduktion zeigte einen stinkend infizierten, jauchigen, pachymeningitischen Cysteninhalt. Die Membran selbst war mit reichlichem Eiter und Fibrin bedeckt, während die Pia mater relativ wenig beteiligt war.

20. Kurt Versimer. Nachdem das Kind eine schwere Nasendiphtherie im Alter von 3 Monaten durchgemacht hatte, befand es sich in Pflege. Im Alter von 11 Monaten wurde es wegen einer Bronchopneumonie eingeliefert, in deren Verlaufe sich eine eitrige Meningitis einstellte. Die Erreger waren Pneumokokken. Die Sektion ergab eine alte Pachymeningitis, die sekundär eitrig infiziert und mit Leptomeningitis purulenta kombiniert war.

21. Hans Gladis. Im Alter von 7 Monaten Erkrankung an Pachymeningitis haemorrhagica interna, die sich durch ein besonders starkes Schädelwachstum auszeichnete. Im Verlauf der Affektion ein Varicelleninfekt, im Anschluß an ihn eine Streptokokkeninvasion in die pachymeningitische Höhle, in der offenbar der Grund für die plötzlich einsetzende Vergrößerung des Schädels zu suchen ist. Von der Cyste ausgehend die Gesamtinfektion der Meningen, der das Kind erlag. (Abb. 18.)

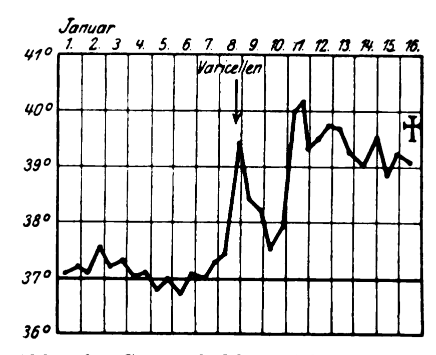


Abb. 18. Streptokokkeninfektion einer pachymeningitischen Cyste im Anschluß an Varicellen. Sekundäre eitrige Meningitis.

22. Gerda Madel. In seinem 4. Monat macht das Kind eine Nasendiphtherie durch; der blutige Schnupfen hält über 2 Monate an. Im 6. Monat, während das Kind sich auf der Station befindet, treten die ersten Erscheinungen der Pachymeningitis auf bestehend in einer Erweiterung des Schädelumfanges. Eine Fontanellenpunktion ergibt einen pachymeningitischen Erguß, der hämolytische Streptokokken in Reinkultur enthält, während das Lumbalpunktat vollkommen klar und steril ist und nur normale Mengen Eiweiß enthält. Am nächsten Tage wird, um den Schädeldruck zu entlasten und um dem infizierten Erguß Abfluß zu verschaffen, abermals eine Fontanellenpunktion vorgenommen, die wiederum hämolytische Streptokokken aufweist. Heute ist auch das Lumbalpunktat schwach getrübt, und es werden Streptokokken in Reinkultur gezüchtet. Nach 3 Tagen entwickelt sich erst die klinische Meningitis, die innerhalb von 10 Tagen zum Tode führt. (Abb. 19.)

Die Genese dieser Sekundärinfektion ist außerordentlich lehrreich. Ausgehend von einem starken, blutig-eitrigen Schnupfen, trat zunächst eine völlig abgekapselte eitrige Infektion innerhalb der pachymeningitischen Cyste auf. Von hier hat die Infektion auf die Pia mater übergegriffen. Ob die Infektion direkt von der Nase auf dem Lymphwege verschleppt oder auf dem Blutwege in die pachymeningitische Cyste gelangte, ist schwer zu entscheiden. Häufiger ist jedenfalls die hämatogene Invasion der Bakterien. Denn wir fanden bei den schweren grippalen Schnupfen häufig Streptokokken im Blute. Derselbe hämatogene Infektionsmodus gilt auch wahrscheinlich von der Koli- und Pneumokokkeninfektion, nicht minder von anderen Erregern.

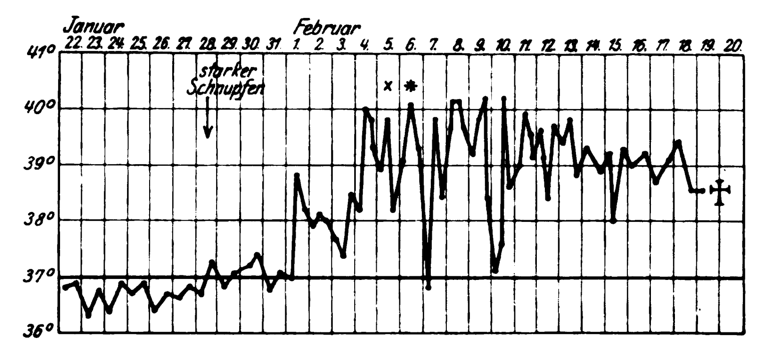


Abb. 19. Streptokokkeninfektion einer pachymeningitischen Cyste im Anschluß an einen heftigen Schnupfen. Tod an eitriger (Streptokokken-) Meningitis.

× Streptokokken im Fontanellenpunktat. Lumbalpunktat steril.
* Streptokokken auch im Lumbalpunktat.

Möglich wäre es, daß in unserem Falle durch die Punktion der Fontanelle die Cystenmembran verletzt wurde und der Liquor cerebrospinalis resp. die Pia mater die vorher abgeschlossenen Erreger aufgenommen hat. Vielleicht hätte, wenn die Fontanellenpunktion unterblieben wäre, der unglückliche Ausgang vermieden werden können. Denn nach unseren Erfahrungen kann ein mit hämolytischen Streptokokken infizierter Hydrocephalus externus pachymeningiticus spontan zur Ausheilung kommen. (S. Abb. 20.)

Die sichergestellte primäre Infektion des pachymeningitischen Cysteninhalts mit konsekutiver Leptomeningitis ist aber wahrscheinlich nicht der einzige Infektionsmodus. Sicher könnte auch einmal von einer primären Leptomeningitis aus durch Kontakt oder Implantation der Infekt auf die pachymeningitische Membran übertragen werden in derselben Weise, wie dies gewöhnlich bei der nicht erkrankten Dura mater geschieht. Leider läst sich nicht immer mit Bestimmtheit feststellen, welche Hirnhaut zuerst infiziert war. In unserem 22. Falle war die Reihenfolge klar: erst pachymeningitische Cyste, dann Leptomeninx. Diese klinische Beobachtung wurde auch durch die Obduktion bestätigt; die Cyste war der Ort der stärksten und ältesten Entzündung. Ihre Wand war in eine dicke, eitrige Schwarte verwandelt, während die

übrigen Teile der erkrankten und gesunden harten Hirnhaut sowie die Pia nur von ganz dünnen Fibringerinnseln und wenig Eiter bedeckt waren

In einem Falle — dem einzigen, den wir beobachteten — war die Infektion artifiziell durch eine Fontanellenpunktion bewirkt worden. Der Erguß war nur außerordentlich klein, und die Nadel hatte die. innere, cerebral gelegene Cystenwand durchbohrt und war in die Hirnrinde eingedrungen. An dieser Stelle fand sich bei der Obduktion eine eitrige Infiltration der Pia und der Gehirnsubstanz (Absceß), und von dort aus war dann die Infektion des Leptomeninx und des Liquor cerebrospinalis erfolgt.

Es liegt mir völlig fern, auf Grund der eben geschilderten Befunde nun den Schluß zu ziehen, daß die bakterielle Infektion allemal zunächst die erkrankte Dura ergreift. Nicht immer haben wir sichere Anhaltspunkte dafür, zumal dann nicht, wenn wir nicht das Prävalieren der Entzündung in einer Hirnhaut nachweisen können. Immerhin könnte die Gegenwart einer Pachymeningitis haemorrhagica interna günstigere Bedingungen für die Entstehung einer Leptomeningitis schaffen, so daß die weiche Hirnhaut dann zum Locus minoris resistentiae würde. Zwar kennen wir keine typische Veränderung der Pia mater bei der Pachymeningitis haemorrhagica interna. Aber es ist doch anzunehmen, und gewisse Obduktionsbefunde (Hyperämie und Dilatation der Piagefäße) sprechen dafür, daß infolge der Drucksteigerung im Schädelinnern die Zirkulation der Lymph- und Blutbahnen der Pia leidet. In dieser Beziehung ist jedoch die pachymeningitische Dura noch schlechter gestellt als die Leptomeninx. Denn dort haben wir es mit einer schweren Behinderung des venösen Abflusses, ja mit einer Stagnation von Körperflüssigkeit zu tun. An dieser Stelle allerdings ist ein Angriffspunkt von beträchtlicher Bedeutung für die im Blute kreisenden Krankheitserreger gegeben.

Die pachymeningitischen Cysten sind in der Tat die Stätten zahlreicher Infektionsmöglichkeiten. Wir hatten schon früher gesehen, daß sie nicht selten von hämolytischen Streptokokken heimgesucht wurden. und ich hatte die Ansicht ausgesprochen, daß auch die steril befundenen hämolysierten Flüssigkeiten solch einer Streptokokkeninvasion zuzuschreiben seien. Diese leichtesten Sekundärinfektionen verliefen bisweilen harmlos.

Öfter aber ging der Infekt auf die Meningen über. Dann bildet sich in wenigen Tagen der Symptomenkomplex der eitrigen Meningitis aus, dem die erkrankten Kinder sämtlich zum Opfer fielen.

Der klinische Verlauf der sekundär-infizierten Pachymeningitiden bietet das Bild einer eitrigen Meningitis dar.

Der Eintritt der sekundären Infektion macht sich natürlich durch Fieber bemerkbar (Abb. 18 u. 19).

In den ersten Tagen fällt nichts anderes als eine Unruhe, bisweilen ein plötzlich neu eintretendes, akut verlaufendes gesteigertes Wachstum des Schädels auf. Dies beobachteten wir in den Fällen Gladys (Abb. 21) und Madel (Abb. 13). Erst nach einigen Tagen entwickelte sich dann

der meningitische Symptomenkomplex, der sich im übrigen weder im Verlaufe noch in seinen einzelnen Manifestationen von dem der eitrigen Meningitis unterscheidet.

Die Diagnose der Sekundärinfektion wird gesichert durch den Nachweis der Erreger im Lumbalpunktat und im pachymeningitischen Erguß. Einmal glückte es uns, Streptokokken aus der serösen Cystenflüssigkeit zu züchten zu einer Zeit, da der Liquor cerebrospinalis noch

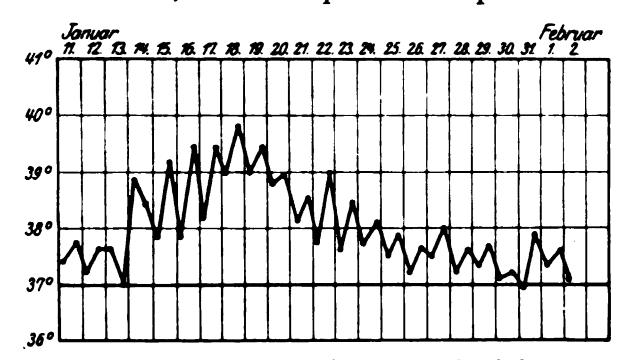


Abb. 20. Fieberverlauf bei einem durch hämolytische Streptokokken einseitig infizierten pachymeningitischen Erguß. Ausgang in Heilung.

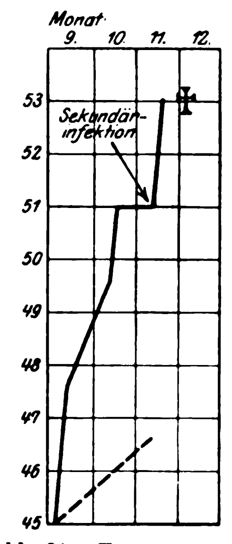


Abb. 21. Erneutes gesteigertes Schädelwachstum infolge Infektion der pachymeningitischen Cyste.

steril gefunden wurde. In einem anderen Falle blieb die Infektion einseitig auf eine Cyste beschränkt und endete in Heilung. Wir nahmen an, daß dieser günstige Ausgang auch in einigen anderen Fällen mit hämolysierter Cystenflüssigkeit stattfand (Abb. 20).

Die Behandlung war die bei der eitrigen Meningitis übliche, symptomatische.

Zweimal versuchten wir den eitrigen pachymeningitischen Erguß durch Operation anzugreifen. Zu diesem Zwecke wurde die subdurale Cyste von der Fontanelle aus inzidiert und tamponiert. In beiden Fällen half der Eingriff nicht; beide gingen an eitriger Meningitis zugrunde, der eine von ihnen unter dem Bilde eines schweren Gewichtssturzes bei intaktem Darm. Auch wiederholte Punktionen der infizierten pachymeningitischen Ergüsse wirkten nicht heilend.

Ätiologie.

Die Ätiologie der Krankheit befand sich bisher völlig im Reiche der grauen Theorie. Schon über die Pathogenese ist bis heute noch keine Einigung erzielt; die letzten Ursachen der Erkrankung beginnen jetzt erst einer gewissen Klärung entgegenzugehen.

Es gibt wohl kaum eine Krankheit, die mit der Pachymeningitis haemorrhagica interna nicht in einen kausalen Zusammenhang gebracht worden ist. Beim Erwachsenen waren es zuerst gewisse Geisteskrank-

heiten, unter ihnen besonders die progressive Paralyse, dann aber vor allem der chronische Alkoholismus, dem man alle Schuld an der Krankheit zuschreiben wollte. Diese Entstehungsursachen fanden besonders unter den russischen Autoren warme Fürsprecher, und die experimentell gelungene Schädigung der Dura mater im Sinne einer Pachymeningitis durch alkoholische Vergiftung von Haustieren, Katzen, Hunden und Kaninchen (Kremianski, Neumann, Melnikow-Raswedenkow, Lewin) gab dieser Theorie noch eine gewisse Stütze. Kremianski brachte die Alkoholvergiftung mit einer arteriellen Fluxion im Gebiet der Art. meningea med. in Zusammenhang. Diese Hypothese erwähne ich deshalb, weil wir später noch auf die Bedeutung dieses Gefäßgebietes für die Erkrankung zurückkommen werden. Für das kindliche Alter fällt diese Genese natürlich ganz fort. Aber auch im späteren Alter ist von König, Melnikow-Raswedenkow u. A. Pachymeningitis bei den heterogensten Krankheiten als Obduktionsbefund festgestellt worden. So hat man sich denn allmählich damit begnügt, allgemeine toxämische oder infektiöse Zustände zur Pachymeningitis haemorrhagica interna in ursächliche Beziehung zu setzen, wie allgemeine Erkrankungen des Gefäßsystems: Tuberkulose, Lues, Carcinom, hämorrhagische Diathese, kachektische Zustände usw. Für das Kindesalter unterscheidet Steffen zwei Kategorien von Krankheiten, welche eine Disposition für die Pachymeningitis haemorrhagica interna abgeben, nämlich solche, „welche entweder in akuter oder chronischer Weise eine Infektion des Blutes bewirken oder dem Abfluß des Blutes aus der Schädelhöhle hinderlich waren. Zu den ersteren gehören die Infektionskrankheiten mit den akuten Exanthemen und perniziöse Anämie, zu den letzteren die Erkrankungen der Atmungsorgane und des Herzens“. Folgende — keineswegs erschöpfende — Liste unterrichtet von der Mannigfaltigkeit der angegebenen Entstehungsursachen: Masern (Huguenin, Wohlwill), Scharlach (Hasse, Melnikow-Raswedenkow), Lues (Heubner, Doehle. Weyhe, d'Astros, Oppolzer, Castens, Schmincke), Tuberkulose (Paulicki, Berger, Doehle), Diphtherie (Krücke, Doehle, Weyhe, Gerber, Wohlwill), Keuchhusten (Reimer, Doehle, Weyhe, Hada), Bronchoenterokatarrh (Herter), Erbrechen (Huguenin), Hämorrhagische Diathese (Wagner, Laurent, .ahn), Leukämie, perniziöse Anämie (Steffen, Laurent), Ernährungsstörungen (Salomon, Bucholz, Weyhe), Debilität; Marasmus (d'Astros, Bucholz), Verbrennung (Poulet), Otitis (Roth), Sepsis (Wohlwill).

Bei dieser Verschiedenartigkeit der Krankheiten eine gemeinsame toxische Grundlage für die Genese der Pachymeningitis haemorrhagica anzunehmen, dürfte ebensowenig befriedigen, wie es nicht angeht, in bakteriologischen Befunden Beweise für den bakteriell-entzündlichen oder spezifischen Charakter der Affektion zu erblicken.

Neuerdings forderte Fraenkel im Anschluß an Wohlwills Vortrag als Beweis für die ätiologische Beziehung von Infektionskrankheiten zur Pachymeningitis haemorrhagica interna die Gegenwart der betreffenden

Erreger in den pachymeningitischen Produkten. Diesen Beweis glaubt Roth erbracht zu haben, indem er in einem Falle Diplokokken, in einem anderen Staphylokokken nachwies. Schwartz fand in einem Falle Meningokokken. Sie schließen aus diesen Befunden, daß die Pachymeningitis haemorrhagica interna zwar keine spezifische Infektionskrankheit sei, wohl aber daß die verschiedensten Entzündungserreger das Bild der Pachymeningitis haemorrhagica interna ähnlich wie bei der Pleuritis und Leptomeningitis hervorrufen können. Bakterielle Ätiologie nimmt auch Hada in einem Fall von Pachymeningitis haemorrhagica interna bei einem 14 Monate alten Kinde an, das in der kritischen Zeit an Keuchhusten litt, und meint, daß ein und dieselbe Noxe die verschiedensten Entzündungen des Gehirns: Encephalitis, Meningoencephalitis, Leptomeningitis und Pachymeningitis hervorrufen könne.

Bei der Besprechung der pathologischen Anatomie und Pathogenese, insbesondere bei der mikroskopischen Beschreibung und der Analyse des Ergusses ist die Abwesenheit jeglicher entzündlicher Eigenschaften festgestellt worden, und so müssen wir schon daran festhalten, alle entzündlichen und Bakterienbefunde als sekundäre Aufpfropfung auf eine bereits vorher bestehende Pachymeningitis haemorrhagica intera anzusehen. (S. Sekundärinfektionen S. 612.)

Hahns Fall serös-fibrinöser Pachymeningitis haemorrhagica interna gehört auch in diese Kategorie. Der mikroskopische Befund der pachymeningitischen Membran (dichte Durchsetzung mit Lymphocyten und Gerinnungsfäden) weist auf eine sekundäre Infektion hin.

Eine besondere Stellung in der Ätiologie der Pachymeningitis haemorrhagica interna wird der Lues congenita eingeräumt. Heubner beschrieb den ersten Fall. Über weitere berichten Doehle, Weyhe, Oppolzer, d'Astros, Castens, Schmincke. In meinem Material befanden sich 4 Fälle kongenitaler Lues. Aber weder klinisch noch pathologisch-anatomisch unterscheidet sich die Pachymeningitis haemorrhagica interna bei der Lues congenita von den sonstigen Formen. Über ihre Genese siehe S. 629.

Die traumatische Ätiologie der Pachymeningitis haemorrhagica interna ist im Kapitel Pathologische Anatomie und Pathogenese eingehend besprochen worden. Hier sollen jedoch noch einige Ausführungen über die Beziehung zum Geburtstrauma ihre Stelle finden. Diese Beziehung ist von pathologisch-anatomischer Seite besonders aus dem Kieler Institut (Doehle, Weyhe, Kowitz) propagiert worden. Ein Hauptargument, auf das sich Doehle stützte, war die hohe Zahl der Befunde bei jungen, in den ersten Lebensmonaten verstorbenen Kindern, während mit steigendem Alter die Zahl abnimmt. Von Doehles 38 im ersten Lebensjahr gestorbenen Kindern waren alt:

Alter in Monaten . . .	1	2	3	4	5	6	8	9	12
Zahl der Kinder	5	12	6	1	3	4	1	3	3

Eine Gegenüberstellung meiner Beobachtungsreihe ergibt folgenden interessanten Unterschied:

Alter in Monaten . . .	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	14
Zahl der Kinder	0	0	3	6	5	11	8	6	1	1	1	4	1

Die höchste Erkrankungsziffer (akutes Stadium) findet sich hier im Alter von 6 bis 8 Monaten, dort im 1. bis 3. Monat. Die Ursache für die Krankheitsentstehung liegt also bei uns offenbar in einem späteren Zeitpunkte.

Wenn man sich jedoch in Weyhes Spezifizierung der Doehleschen Statistik die einzelnen Fälle genau ansieht, so ergibt sich ein anderes Bild. Dies nähert sich schon mehr unseren Befunden. Aus der großen Zusammenstellung habe ich alle mit der Diagnose Pachymeningitis bezeichneten Fälle ausgesucht.

1. 3 Wochen alt: Leichte chronische Pachymeningitis mit starkem Pigment. Klinische Diagnose: Atrophie.

2. 3 Monate alt: Enorme Pachymeningitis haemorrhagica. Atrophie des Gehirns. Cystenräume der Hirnsubstanz. Hyperostose des Schädels. Klinische Diagnose: Krämpfe (?).

3. 7 Wochen alt: Pachymeningitis haemorrhagica. Lues congenita.

4. 6 Monate alt: Ausgebreitete Schwarten der Dura und Arachnoidea. Lues congenita. Chronischer Darmkatarrh. Bronchitis. Rachitis.

5. $2^1/_2$ Monate alt: Gestorben nach Fall aus dem Bett. Chronische Pachymeningitis haemorrhagica. Bronchitis.

6. 3 Monate alt: Alte Pachymeningitis haemorrhagica und Pseudomembranbildung. Absceß und Hämorrhagie der Lunge.

7. 5 Tage alt: Pachymeningitis haemorrhagica. Lues congenita.

8. 5 Monate alt: Pachymeningitis haemorrhagica rechts. Bronchitis. Magen-Darmkatarrh. Angeblich erstickt. Klinische Diagnose: Cholera nostras. Hämorrhagie der Nieren.

9. $4^1/_2$ Wochen alt: Pachymeningitis haemorrhagica. Starker Hydrocephalus. Beide Hinterhörner mit fast völligem Schwund des Hinterlappens. Ausgedehnte fettige Degeneration des Gehirns. Reichliches Fibringerinnsel im Hydrocephalus usw.

Von diesen 9 mit Pachymeningitis bezeichneten Kindern waren 5 $2^1/_2$ Monate alt und darüber. Von den 4 jünger als $2^1/_2$ Monate alten Kindern hatten: 2 Lues congenita, 1 ($4^1/_2$ Wochen alt) offenbar einen angeborenen Gehirndefekt (angeborene Pachymeningitis haemorrhagica [?]), 1 unklare Ätiologie.

Bemerkenswert ist hierbei zunächst, daß von den drei jüngsten Kindern meiner Beobachtungsreihe ebenfalls zwei eine angeborene Syphilis hatten (s. S. 629). Heubners Fall war 7 Wochen alt.

Der frühzeitige Beginn der Pachymeningitis haemorrhagica interna bei der kongenitalen Lues findet, wie noch besonders ausgeführt werden

wird, in der schon in den ersten Lebenstagen oder -wochen einsetzenden syphilitischen Nasenerkrankung seine Erklärung.

Sehen wir von dieser Besonderheit bei der Lues ab, so ist festzustellen, daß die idiopathische Pachymeningitis haemorrhagica interna gewöhnlich erst in einem Zeitpunkt aufzutreten pflegt, in der die Resorption der bei der Geburt entstandenen subduralen Hämorrhagie abgeschlossen ist.

Nehmen wir hinzu die gesetzmäßige Lokalisation der idiopathischen Pachymeningitis haemorrhagica interna, die histologischen Unterschiede, ihren progressiven Charakter gegenüber dem regressiven der traumatischen Erkrankung, ferner die merkwürdige Tatsache, daß die Pachymeningitis interna eine ausgesprochene Hospitalkrankheit ist (siehe unten), während das subdurale Hämatom überall vorkommt, so wird es uns nicht schwer, die zunächst sehr bestechende Theorie Doehles abzulehnen.

In enger Beziehung zu der traumatischen Genese, d. h. zu der aus einer Blutung entstandenen Pachymeningitis haemorrhagica interna, steht als ätiologischer Faktor die hämorrhagische Diathese (Wagner, Laurent, Wohlwill, Hahn). In unseren Krankengeschichten sehen wir hier und da einmal im späteren Verlauf der Krankheit eine Erythrocyturie, auch einmal eine Hautblutung. Aber diese Befunde waren doch recht selten, obwohl auf die hämorrhagische Diathese stets geachtet wurde. Die in Zusammenhang mit der Pachymeningitis haemorrhagica interna stehenden Blutungen im Augenhintergrund, einmal in der Umgebung der Augen und der blutige Schnupfen, über den noch besonders zu reden sein wird, wären bestenfalls die einzigen Manifestationen der Gefäßdurchlässigkeit. Sie nehmen aber eine Sonderstellung ein (s. unten).

Es ist überdies nicht einzusehen, weshalb gerade die Blutung auf Grund von hämorrhagischer Diathese die bestimmte Lokalisation der Pachymeningitis haemorrhagica interna haben und nicht auch die hintere Schädelgrube und die Dura des Rückenmarkkanals heimsuchen sollte. So ermangelt auch Hahns Fall der Beweiskraft. Übrigens hat Laurent die Identität der pachymeningitischen Produkte bei Trauma und hämorrhagischer Diathese bewiesen, und somit sind die auf hämorrhagische Diathese beruhenden Durablutungen zur regressiven Form der Pachymeningitis haemorrhagica interna zu rechnen.

So ist weder die Annahme einer primären infektiös-bakteriellen noch infektiös-toxischen noch traumatischen Entstehungsursache geeignet, Licht in das Wesen der Krankheit zu bringen.

Hingegen zeigt sich uns ein Weg, den wir mit größerer Aussicht auf einen Erfolg beschreiten dürften. Heubner hatte schon an eine „passive Entstehung" der Affektion gedacht analog etwa der marantischen Sinusthrombose, die ja zuweilen in Verbindung mit dem Hämatom angetroffen wird. Der Nachweis, daß die Pachymeningitis haemorrhagica interna nichts anderes als eine Folgeerscheinung einer Thrombose des Sinus cavernosus ist, soll in folgendem versucht werden.

Rekapitulieren wir zunächst noch einmal das Krankheitsbild in seinen markantesten Zügen: Gefäßerweiterung und Gewebswucherung der Dura mater im Gebiet lediglich der Vena meningea media mit konsekutivem Hirndruck, Dilatation der Retinalvenen, Retinablutungen, Dilatation der Vena frontalis und Blutungen in ihrem Gebiet — ein Komplex von Manifestationen also, der ganz einheitlich und isoliert das venöse Zuflußgebiet des Sinus cavernosus betrifft.

Was liegt näher als ein Abflußhindernis im Sinus cavernosus für die Stauungserscheinungen in seinem Zuflußgebiet anzuschuldigen? Eine Thrombose des Sinus cavernosus, die alle Krankheitserscheinungen in einem Punkte vereinigte? Diese Thrombose müßte in allen Gefäßgebieten, die in den Sinus cavernosus ergießen, Erscheinungen zeitigen. Diese Gefäße sind:

1. die Venae meningeae mediae,
2. die Venae ophthalmicae — Venae centrales retinae — Venae ethmoidalis,
3. die Venae frontales-supraorbitales.

Ad 1. Kremianski war der isolierte Sitz der idiopathischen Pachymeningitis haemorrhagica interna im Gebiet der Art. meningea med. aufgefallen. Er bezog die Erkrankung auf eine arterielle Fluxion, besonders infolge von chronischem Alkoholismus. Wenn wir die Vermehrung, Wucherung, Erweiterung und Hyperämie der Capillaren nicht als die Folge einer arteriellen Fluxion, sondern einer venösen Stauung im Gebiet der Vena meningea media deuten, so tun wir das mit besseren Gründen, denn der Krankheitsprozeß spielt sich lediglich im Capillarsystem ab, und die venöse Stauung ist sein Charakteristikum. Die Eigenschaften der Pseudomembranen und des pachymeningitischen Ergusses beweisen es. Hingegen ist die Annahme einer arteriellen Fluxion nur Hypothese.

Ad 2. Die Thrombose des Sinus bewirkt ein Abflußhindernis im Gebiet der Vena ophthalmica. Ihr Ausdruck Dilatation der Vena centralis retinae, Stauungserscheinungen in der Retina, vor allem aber die Hämorrhagien, die deutlich sichtbar von den Venen ausgehen. Uhthoff erwartet von einer marantischen Thrombose des Sinus cavernosus mit Fortsetzung in die Vena ophthalmica und Vena centralis retinae, wie sie von Bouchut beschrieben wurde, schwere intraokulare Netzhautveränderungen, in erster Linie Blutungen, was aber doch fast gar nicht beobachtet würde. Wenn wir unter Berücksichtigung der Tatsache, daß die Retinalhämorrhagien bei der kindlichen Pachymeningitis den Ophthalmologen noch wenig bekannt sind, den Nachsatz von Uhthoff fortlassen, so ergibt sich aus seinen Worten die Richtigkeit unserer Auffassung von der Abhängigkeit der Retinalhämorrhagien und anderer Netzhautveränderungen von der supponierten Thrombse des Sinus cavernosus.

Durch diese Thrombose erhalten die großen Retinalhämorrhagien eine einleuchtendere Erklärung als durch die Annahme einer Abhängigkeit von der allgemeinen Drucksteigerung im Schädelinneren.

Denn die Netzhautblutungen kommen schon bei den leichtesten Formen, die ohne erheblichen Hirndruck verlaufen, zur Beobachtung.

Zu den Erscheinungen der Stauung im Gebiet der Vena ophthalmica gehören auch manche Blutungen und blutigen Sekrete aus der Nase, deren Schleimhaut von der Vena ethmoidalis, einem Aste der Vena ophthalmica, versorgt wird. Wenn wir auch dem blutigen Schnupfen eine Sonderstellung bei der Entstehung einzuräumen geneigt sind, so sind doch die erwähnten hämorrhagischen Symptome der Nase, die wir im Verlauf der Krankheit bisweilen zu beobachten Gelegenheit hatten, mit zum Symptomenkomplex zu rechnen.

Ad 3. Die Erweiterung der Stirnvene ist fast regelmäßiger Befund, selten sind Blutungen im Gebiet der Vena supraorbitalis.

Welcher Art nun müßte die supponierte Thrombose sein, marantisch oder infektiös? Der Verlauf und die Abwesenheit jeglicher entzündlicher Erscheinungen ließe in erster Linie an eine marantische Thrombose denken; und in den Beschreibungen der pathologischen Anatomen und Kinderärzte wurde die Pachymeningitis haemorrhagica interna ja auch besonders als ein Nebenbefund bei der Atrophie und marantischen Zuständen der Kinder infolge konsumierender Krankheiten geschildert.

Unsere an Pachymeningitis erkrankten Kinder waren gewöhnlich schon von den ersten Lebenstagen an auf der Säuglingsstation künstlich ernährt worden, und diese Tatsache allein genügt, um sie, mit normal entwickelten, völlig gesunden Kindern verglichen, als minderwertig erscheinen zu lassen. Zwar berichtet die kasuistische Literatur auch einmal über ein einigermaßen gut ernährtes Kind, aber es fiel uns auf, daß bei dem — ich möchte sagen — endemischen Auftreten der Pachymeningitis haemorrhagica interna im Waisenhaus Berlin niemals ein gesundes normal entwickeltes Brustkind von der Krankheit befallen wurde (nur Göppert berichtet von einem solchen), obwohl diese Kinder sich gegenüber Hausinfektionen kaum anders verhalten als die künstlich ernährten. Auch im Privathaus, der Poliklinik und der offenen Fürsorge scheint die Krankheit nur sehr selten zur Beobchtung zu kommen, und wenn dies doch einmal geschieht, so handelt es sich gewöhnlich um debile, ernährungsgestörte oder luetische Kinder oder solche, die andere Zeichen einer minderwertigen Konstitution besitzen. Sonst aber ist die Pachymeningitis nur in der Anstalt zu Hause, und sie ist mithin als eine besonders traurige Spielart des Hospitalismus der Säuglinge anzusehen.

Jedoch ließ sich unter Würdigung aller dieser Momente der Allgemeinzustand unserer an Pachymeningitis haemorragica interna erkrankten Kinder keineswegs immer als Marasmus bezeichnen. Mit dieser Feststellung entfällt somit die Annahme einer von dem Körperzustand der Kinder etwa allein abhängigen — also marantischen Thrombose. Deren Existenz ist ja überdies stark umstritten. Vielmehr wird jetzt eine Infektion als Voraussetzung für die Entstehung einer Sinusthrombose gefordert.

Ein solcher Infekt spielt in der Entstehungsgeschichte der Pachymeningitis haemorrhagica interna eine ganz besondere Rolle. Auf seine eminente Bedeutung habe ich nachdrücklichst hingewiesen. In 80 Proz. der Fälle ging dem Ausbruch der Erkrankung eine haemorrhagische Rhinitis voraus. 2 bis 3 Monate vor den ersten klinischen Erscheinungen der Pachymeningitis haemorrhagica hatten die Kinder einen lang anhaltenden blutigen Schnupfen, der sich in der Hälfte der Fälle als eine diphtherische Erkrankung der Nasenschleimhaut erwies. Neuerdings hat Nassau an demselben Material des Waisenhauses in 100 Proz. hämorrhagischer Rhinitis Diphtheriebacillen nachgewiesen. Wir haben auch früher schon diese hämorrhagischen Rhinitiden regelmäßig auf eine Diphtherieinfektion bezogen und angenommen, daß die Diphtheriebacillen kein zufälliger Befund seien, daß sie vielmehr in ätiologischer Beziehung zu dem hämorrhagischen Charakter der Rhinitis stünden. Die blutigen Sekrete der Nase hielten wir für eine spezifische Wirkung der heftigen Gefäßschädigung, die nach Heubner besonders bezeichnend für die diphtherische Erkrankung der Schleimhäute ist.

Die diphtherische Erkrankung der Gefäßwände verursacht Thrombenbildung in den Venae hethmoidalis, und so entsteht die Möglichkeit einer Fortleitung der Trombose oder der Einschleppung kleiner Emboli in den Sinus cavernosus. In dessen maschen- und faltenreichem Netz können die Bedingungen zur Entstehung einer Sinusthrombose leicht zustande kommen.

Immerhin ist nicht zu leugnen, daß die Vorstellung, ein infektiös entstandener Thrombus könnte im Sinus eine nicht phlebitische Thrombose erzeugen, nicht ganz leicht ist. Eine entzündliche Sinusthrombose jedoch ist mangels jeglicher akuten Krankheitserscheinung unwahrscheinlich. Im Gegenteil läßt gerade der langsam vor sich gehende Prozeß auf eine — der marantischen ähnliche — Thrombose schließen.

Doch ob wir nun die thrombotische oder die embolische Genese akzeptieren, oder die Annahme machen, daß von der Diphtherie ausgehende toxämische Ursachen die Entstehung der Cavernosusthrombose bedingen, sicher kommt dem hämorrhagischen Schnupfen eine Bedeutung als Entstehungsursache der Sinusthrombose resp. der Pachymeningitis haemorrhagica interna zu.

Aber nun ergibt sich eine neue Schwierigkeit. Sollten die blutigen Sekrete der Nase nicht Ursache, sondern bereits Folge der Sinusthrombose sein? Dieser Einwand ist nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen. Er ist sogar bis zu einem gewissen Grade berechtigt insofern, als wir hämorrhagische Ausscheidungen aus der Nase und richtiges Nasenbluten häufig im Verlauf der Pachymeningitis haemorrhagica interna zu sehen bekommen. Dann wäre die hämorrhagische Rhinitis als ein Krankheitszeichen der Pachymeningitis haemorrhagica interna aufzufassen und in eine Linie mit der Retinalhämorrhagie zu stellen. Ich bin auf diese Vorkommnisse, obwohl sie wahrscheinlich von Bedeutung sind, im Kapitel Symptomatologie nicht näher eingegangen. Denn bei dem äußerst chronischen Verlauf des blutigen Schnupfens ist

die Entscheidung, welche Bedeutung er im einzelnen zu beanspruchen hat, gar nicht möglich. Könnte man also immerhin das erste Auftreten des blutigen Nasensekrets für ein Frühsymptom der Pachymeningitis haemorrhagica interna oder vielmehr der Sinusthrombose ansprechen, das vielleicht zu gleicher Zeit mit der Augenhintergrundsblutung sich einstellte, so läßt sich gegen diese Auffassung zweierlei einwenden: 1. der sehr frühzeitige Beginn des blutigen Schnupfens lange Zeit vor den ersten Manifestationen der Pachymeningitis haemorrhagica interna, und 2. können wir nach allem, was wir über die Epidemiologie der Diphtherie wissen, nicht den Befund der Diphtheriebacillen ignorieren; denn sonst müßte ja der Diphtheriebacillus in der Tat ubiquitär sein.

Noch ein weiterer wichtiger Beweis für die Abhängigkeit der Pachymeningitis haemorrhagica interna von dem blutigen Schnupfen ist das periodische Auftreten beider Erkrankungen. Einem gehäuften Vorkommen der hämorrhagischen Rhinitis folgte auf den Säuglingsstationen in gewissem Abstande eine vermehrte Zahl der Pachymeningitiserkrankungen, während sie zu Zeiten, in denen der blutige Schnupfen aussetzte, auch seltener waren (Finkelstein). Ich neige daher der Meinung zu, daß bei der Pachymeningitis haemorrhagica interna dem blutigen Schnupfen die Rolle einer Entstehungsursache zukommt.

Die hämorrhagische Rhinitis stellt ätiologisch auch die Verbindung her zwischen der Lues congenita und der mit ihr bisweilen kombinierten Pachymeningitis haemorrhagica interna. Die Coryza luetica gilt mit Recht als Kardinal- und Frühsymptom der Lues congenita, und in Heubners erster Beschreibung tritt der blutige Schnupfen eklatant in den Vordergrund des Krankheitsbildes. Auch Nasenbluten etwa 6 Wochen vor Beginn der pachymeningitischen Erscheinungen wird dort erwähnt. Welcher Art die syphilitische Nasenaffektion ist, ist nicht ganz geklärt. L. F. Meyer*) hält sie für eine diphtherische Sekundärinfektion. Jedenfalls unterscheidet sich klinisch dieser Schnupfen nicht von den diphtherischen Formen. Ausgezeichnet ist er jedoch durch sein frühes Auftreten, und aus diesem Grunde kommt auch die Pachymeningitis haemorrhagica interna bei kongenital luetischen Kindern so relativ frühzeitig zur Beobachtung (s. S. 624).

Kehren wir jetzt noch einmal zum anatomischen Bilde der Pachymeningitis haemorrhagica interna zurück: Eine neugebildete Membran, hervorgegangen aus einer üppigen Wucherung der Capillaren und ihres umgebenden Stromas, eine venöse Hyperämie und ödematöse Beschaffenheit der jungen Neubildung, Transsudat und Blutungen. Unter dem Gesichtswinkel der Thrombose des Sinus cavernosus gewinnt das Krankheitsbild eine neue Beleuchtung. Ich bin geneigt, den ganzen Krankheitsprozeß, der sich hier isoliert im Gebiet der Vena meningea media abspielt, als eine chronische Stauungshyperämie mit ihren Folgeerscheinungen anzusehen. Nach Marchand hat gesteigerter Druck in den Venen und kleineren Gefäßen vermehrte Bindegewebswucherung, Verdickung

*) Zitiert nach Nassau.

der Gefäßwand und des umgebenden Bindegewebes zur Folge. Ähnlich wie bei der Stauungsinduration der sehr gefäßreichen Organe Milz. Leber, Lunge tritt auch bei der Dura mater das Gefäßsystem und das umgebende Bindegewebe in eine üppige Zellwucherung ein und nimmt eine Vermehrung seiner normalen Ausdehnung an. Wenn wir auch nicht von einer Stauungsinduration wie bei den parenchymatösen Organen sprechen können, so haben wir es hier doch mit einem analogen Prozeß zu tun. Auch die degenerativen Vorgänge im Sinne einer regressiven Metamorphose, die z. B. Rindfleisch bei der Pachymeningitis haemorrhagica interna beschreibt, reihen sich zwanglos in unsere Auffassung ein, daß der Pachymeningitis haemorrhagica interna ein chronischer Stauungsprozeß im Zuflußgebiet des Sinus cavernosus zugrunde liegt.

Nehmen wir die Stauungserscheinungen im Gebiet der Augen, der Nase und der Stirn hinzu, so ist der Kreis der Erscheinungen geschlossen. Allesamt sind sie abhängig von einer gemeinsamen Ursache: der Thrombose des Sinus cavernosus. Auf sie läuft letzten Endes das gesamte Krankheitsbild der Pachymeningitis haemorrhagica interna hinaus.

Trotz eifrigen Bemühens ist es bisher leider nicht gelungen, die vermutete Thrombose des Sinus cavernosus bei den Obduktionen nachzuweisen. Vielleicht liegen die Gründe hierfür in dem späten Zeitpunkte der Obduktionen, die meist monatelang nach dem Beginn des Krankheitsprozesses stattfanden, ferner in den außerordentlich kleinen und schwer zugänglichen anatomischen Verhältnissen beim Säugling. Auch die histologischen Untersuchungen, die ich in größerer Zahl vornahm, lieferten keine eindeutigen Befunde.

Diagnose.

Abnormes Schädelwachstum und Hirndruckerscheinungen sind die Hauptmerkmale der Pachymeningitis haemorrhagica interna. Infolgedessen muß in jedem Falle eines erworbenen Hydrocephalus an die Möglichkeit dieser Affektion gedacht werden. Weichen die Suturen auseinander, spannt sich die Fontanelle an, stellen sich gar Krämpfe oder andere Manifestationen des Hirndruckes ein, so haben wir in erster Linie mit einer Pachymeningitis haemorrhagica interna zu rechnen. Denn wir wissen jetzt, daß die große Mehrzahl aller nicht akut entzündlichen Prozesse im Schädelinneren, die mit einer Schädelvergrößerung einhergehen, beim Säugling auf Pachymeningitis beruhen. Hierher gehören in erster Linie diejenigen Formen von Hydrocephalus externus und internus, die man auf Rachitis bezog, ferner manche Formen des zur Lues congenita gerechneten Wasserkopfes. Differentialdiagnostisch ferner kommt neben gewissen seltenen Stauungshydrocephali bei Tumoren (z. B. durch Verschluß der Vena magna Galeni) in erster Linie die Meningitis serosa in Betracht. Gesichert wird die Diagnose durch den Befund von Blutungen im Augenhintergrund. Aber diese finden sich nur in einem Drittel der Fälle; andere Abweichungen im Augenhintergrund sind nicht beweisend. Den bedeutendsten diagnostischen Fortschritt brachte die Punktion der großen Fontanelle. Seitdem wir sie besitzen, brauchen wir nicht mehr allzu lange Überlegungen anzustellen.

Finkelstein hat sie eingeführt, und sie ist hervorragend geeignet, uns in fast jedem zweifelhaften Falle ein eindeutiges Resultat zu liefern. Ebenso wie wir uns daran gewöhnt haben, bei allen meningealen Erkrankungen die Diagnose im wesentlichen auf die Lumbalpunktion zu stützen, führen wir jetzt zur Diagnose der Pachymeningitis die Punktion der großen Fontanelle aus. Sie wurde von Finkelstein-Misch, wenn ich so sagen darf, zufällig entdeckt. In der Absicht, einen vermuteten Hydrocephalus internus durch Ventrikelpunktion zu entleeren, drangen sie nach Passieren der Fontanellendecke in den pachymeningitischen Sack ein, der sich im Strahl entleerte. Seitdem nehmen wir bei jedem verdächtigen Falle die Fontanellenpunktion vor.

Die Technik der Punktion ist einfach und bei aseptischer Handhabung ein ebenso harmloser Eingriff wie die Lumbalpunktion. Das Befinden der Kinder leidet hierbei so gut wie gar nicht.

Wir bedienen uns, um die Piagefäße und die Gehirnsubstanz nicht zu verletzen, einer ganz kurz zugespitzten, nicht allzu feinen Kanüle; mit dieser durchstechen wir 2 cm seitlich von der Mittellinie, die dem Sinus longitudinalis entspricht, vorsichtig die häutige große Fontanelle. Sobald die Nadel wenige Millimeter in die Decke des Schädels eingedrungen ist, spritzt uns bei vorliegendem Erguß ein gelblich blutiger Strahl entgegen. Ist die Nadel etwas weit vorgedrungen, muß man sie jetzt sehr vorsichtig zurückziehen, damit bei weichendem Cysteninhalt die sich retrahierende innere Membran oder die Gehirnoberfläche nicht verletzt wird.

Bei positivem Befund sickert nur selten und nur kurze Zeit Flüssigkeit aus der Punktionsstelle, weil die dem Erguß vorliegenden Membranen offenbar einen Verschluß herstellen. Ein Nachsickern des Liquor cerebrospinalis macht sich dagegen bisweilen bei den negativen Fällen störend bemerkbar. Dieses kann mehrere Tage anhalten und unter Umständen ein Ödem der Kopfhaut erzeugen. Aber wir haben niemals eine Schädigung der Kinder erlebt. Natürlich muß die Punktionsöffnung durch einen Kompressions- oder Mastisolverband steril verschlossen werden. Der Erguß, der sich gewöhnlich auf beiden Seiten bei gleichzeitiger Punktion meist im Strahl, selten nur langsam oder nur tropfenweise entleert, zeigt alle charakteristischen Eigenschaften, die oben (s. S. 562 ff.) eingehend beschrieben wurden.

Die Lumbalpunktion hingegen liefert uns gewöhnlich keinen sicheren Anhaltspunkt für die wahre Natur des Leidens. Bei den zahlreichen Lumbalpunktionen, die wir z. T. unabhängig von der Fontanellenpunktion, meist aber vor oder nach derselben vornahmen, war der Liquor cerebrospinalis nur sehr selten verändert. Der Druck war meist ein wenig erhöht; er betrug 300 bis 400 Millimeter, in einem Falle 700 mm, in einem anderen 850 mm.

Eine Erhöhung des Eiweißgehaltes wurde im allgemeinen ebenso wenig festgestellt wie ein pathologischer Zellenbefund. Etwas anderes ist angesichts der Natur des Leidens auch nicht zu erwarten, da der eiweißreiche, serös-hämorrhagische Inhalt der pachymeningitischen Cyste

mit dem Subarachnoidealraum nicht kommuniziert. Bisweilen diffundieren einmal vereinzelte Erythrocyten durch die Cystenwand und zeigen sich dann im Lumbalpunktat. Aber im allgemeinen ist das nicht der Fall, im übrigen kann ein solcher Befund auch auf artifizieller Blutung beruhen.

Nach Bernheim-Karrer ist bei artifizieller Hämorrhagie die frisch zentrifugierte Cerebrospinal-Flüssigkeit wasserhell, bei subarachnoidealer Blutung bei Neugeborenen kirschrot oder gelblich und es finden sich in ihr phagozytierte Erythrocyten und ausgelaugte rote Blutkörperchen.

Diese Befunde lassen sich differential-diagnostisch gegenüber den noch zu erwähnenden seltenen Befunden bei der Pachymeningitis haemorrhagica interna sehr gut verwerten. Ein hämorrhagischer — nicht artifiziell entstandener — Liquor ist gewöhnlich auf eine Blutung in der hinteren Schädelgrube (wo die Pachymeningitis haemorrhagica interna nicht angetroffen wird) zu beziehen. Dort ist ja gewöhnlich der Sitz der Blutungen infolge Traumas oder auf Grund hämorrhagischer Diathese. In Publikationen und Lehrbüchern wird der hämorrhagische Liquor cerebrospinalis sehr häufig als wertvolles diagnostisches Zeichen der Pachymeningitis haemorrhagica interna bezeichnet. Dies trifft nur ganz ausnahmsweise einmal zu: nämlich dann, wenn die pachymeningitische Cystenwand einmal undicht geworden ist und ihren Inhalt in den Subarachnoidealraum hat ausfließen lassen. Dieses Ereignis sahen wir auf zweierlei Weise eintreten. Einmal war eine Lumbalpunktion unmittelbar vor einer Punktion der Fontanelle vorgenommen worden. Bei diesem Lendenstich war der Liquor vollkommen normal. Bei der nach der Fontanellenpunktion wiederholten Lumbalpunktion floß ein hämorrhagischer Liquor ab, der dem Punktat der Fontanelle ähnlich war, nur der Eiweißgehalt war infolge der Vermischung mit dem normalen Liquor geringer. Offenbar war bei der Fontanellenpunktion die Cystenwand verletzt, so daß der Inhalt auslief. In zwei anderen Fällen wurde zunächst ein normaler Liquor entleert, später erst, nachdem eine größere Menge abgeflossen war, nahm er einen gelblich-hämorrhagischen Charakter an. Da in diesen Fällen keine Fontanellenpunktion vorausgegangen war, müssen wir annehmen, daß durch die Ablassung einer größeren Menge Liquors ein Überdruck in der pachymeningitischen Höhle entstand, der die Zerreißung der abschließenden Membran verursachte. Dasselbe Ereignis scheint auch einmal infolge langdauernder besonders heftiger Krämpfe eingetreten zu sein.

Von diesen seltenen Ausnahmen abgesehen, versagt die Lumbalpunktion bei der Diagnose der Pachymeningitis haemorrhagica interna.

Ihre Bedeutung behält die jedoch für die Differentialdiagnose der foudroyanten oder meningitischen Form der Pachymeningitis haemorrhagica interna gegenüber den echten Meningitiden.

Nur die Meningitis serosa macht hiervon eine Ausnahme, da auch bei ihr das Lumbalpunktat ohne pathologische Veränderung befunden wird.

Therapie.

Die Behandlung der Pachymeningitis haemorrhagica interna bewegt sich nach zwei Richtungen hin. Ihr erstes Ziel ist, den Hydrocephalus zu bekämpfen. Schon Legendre hatte die Punktionen der großen Fontanelle mittels eines Troikart angewendet, aber sich skeptisch über den Nutzen des therapeutischen Eingriffes geäußert. Er hat mit Rücksicht auf die Gefahren, die zu jener Zeit noch mit einer derartigen Manipulation verbunden waren, diejenigen Mittel vorgezogen, welche die allmähliche Abnahme der ergossenen Flüssigkeit bezweckten. Diese bestanden in Ableitung auf den Darmkanal und auf die Haut (Kalomel, Jodsalben und andere Mittel, die wir heute verlassen haben). Auch die Kompression des Wasserkopfes mittels Heftpflasterstreifen, die damals viel Verwendung fand, erscheint uns kontraindiziert. Wir begrüßen ja die Ausdehnung des Schädels, weil sie dem zunehmenden intrakraniellen Druck ein Ventil schafft.

Die Punktion des Ergusses, die von anderen Autoren zum Teil von der großen Fontanelle, zum Teil von der kleinen Fontanelle aus vorgenommen wurde (Bérard, von Graefe), wurden fast von sämtlichen Beobachtern als erfolglos verworfen. Nur v. Graefe*) beschreibt eine vollkommene Heilung durch elf Punktionen. Wir haben die Fontanellenpunktion zu therapeutischen Zwecken wiederholt angewendet. Aber aus verschiedenen Gründen haben wir sie wieder aufgegeben. Neben einer Gefahr der Infektion, die trotz sorgfältigster Asepsis doch nicht ganz zu vermeiden ist, ist die wiederholte Punktion nicht von dauerndem Nutzen, weil sich der punktierte Erguß fast regelmäßig innerhalb weniger Stunden wiederherstellt. Nur in einem Falle wurde durch eine ausgiebige Punktion eine schnelle Resorption des Ergusses angebahnt (Abb. 11). Vielleicht handelt es sich hier um ein Analogon zu der resorptionsbefördernden Wirkung einer Probepunktion bei der Pleuritis exsudativa. Wenn wir auch keine nachteiligen Wirkungen infolge der durch die Punktion bewirkten Veränderung des intrakraniellen Druckes gesehen haben, so erschien uns doch die Ablassung großer Mengen der eiweißreichen serösen Flüssigkeit für den Organismus nicht gleichgültig.

Trotz dieser Erfahrungen haben wir uns doch bisweilen zu einer oder mehreren therapeutischen Punktionen entschlossen, um einen allzu heftigen Hirndruck, besonders wenn er sich in länger anhaltenden Krämpfen äußerte, entgegenzutreten. Dadurch haben wir meist sofort die Krämpfe kupieren können. Mitunter stellten sie sich nachher nicht wieder ein. Bisweilen jedoch erschienen sie wieder, wenn infolge der Ergänzung der Flüssigkeit der Schädel seinen alten Umfang und den erhöhten Innendruck wieder erlangt hatte.

Eine Indikation zur Fontanellenpunktion halten wir unter Umständen ferner für gegeben, wenn sich die pachymeningitische Flüssigkeit sekundär infiziert hat. Aber wir müssen damit rechnen, daß durch

*) Zitiert nach Huguenin.

eine Verletzung der zarten Membran, die den Erguß nach innen abschließt, eine Überschwemmung des Liquor cerebrospinalis mit den Infektionserregern stattfindet (s. S. 616).

Auch zu einer operativen Inangriffnahme in Gestalt einer Eröffnung und Drainage der infizierten pachymeningitischen Cyste wurde in zwei Fällen auf der Klinik geschritten. Beide Kinder starben jedoch. In dem einen Falle wurden bei der Sektion mehrere Gehirnabscesse gefunden: bei dem zweiten traten nach Eröffnung der Schädelhöhle außerordentlich starke Wasserverluste durch die Drainage ein, und der Tod erfolgte schließlich an einer Pneumonie.

Die Behandlung der Ergießung durch antiphlogistische Applikationen, die noch zuletzt von Henoch empfohlen wurde, haben wir nicht versucht, aber es dürfte sich vielleicht der Mühe verlohnen, auf diese Behandlungsmethode, die auf anderen Gebieten der Medizin wieder Eingang gefunden hat, zurückzukommen.

Die wiederholte Lumbalpunktion, die zur Heilung des Hydrocephalus externus pachymeningiticus von Bokay u. a. empfohlen wurde, ist nach unseren heutigen Kenntnissen nicht mehr diskutabel. Da die pachymeningitische Cyste vom Subarachnoidealraum abgeschlossen ist, ist ihr Inhalt durch die Lumbalpunktion nicht angreifbar. Hingegen scheint ein sekundärer Hydrocephalus internus durch wiederholte Lumbal- oder Ventrikelpunktionen bisweilen günstig beeinflußt zu werden (Freund, Wieland).

Die zweite Behandlungsart wendet sich gegen die Blutungen. Finkelstein empfahl die Gelatine zur Bekämpfung des Hämatoms. In zahlreichen Injektionsserien von Gelatine-Merck haben wir ihre Nützlichkeit kennen gelernt, wenn wir auch nicht in der Lage waren, immer mit Sicherheit anzugeben, ob die Heilung bzw. der Stillstand der Krankheit post hoc oder propter hoc erfolgte. Die unbehandelten Fälle verliefen gewöhnlich nicht anders und dauerten nicht länger, als die mit Gelatine behandelten.

Gegen die Blutungen richtet sich auch der Vorschlag Knöpfelmachers zur therapeutischen Verwendung von Kalkpräparaten.

So stehen wir denn, was die Behandlung der Pachymeningitis haemorrhagica interna anbetrifft, vor einem Nichts, und es bietet sich auch kein Ausblick auf eine Therapie, die die Krankheit an ihrer Wurzel erfaßt.

Prognose.

Die Pachymeningitis haemorrhagica dürfen wir im allgemeinen als eine — quoad vitam — gutartige Krankheit bezeichnen. Sie bedroht das Leben der Kinder unmittelbar nur selten. Nur die allerschwersten Formen endigen gewöhnlich letal. Aber selbst viele, zunächst hoffnungslos erscheinende, unter dem Bilde einer Meningitis einsetzende Fälle können einmal einen günstigen Ausgang nehmen.

Trotzdem ist die Mortalität eine sehr hohe. Wir haben etwa die Hälfte sämtlicher Kinder, gleichgültig ob sie an leichten oder schweren

Formen der Pachymeningitis haemorrhagica interna erkrankt waren, auf den Stationen sterben sehen. Die Todesursache beruhte meist nicht auf den direkten Folgen der Pachymeningitis haemorrhagica interna, sondern auf interkurrenten Erkrankungen, besonders den Infektionen der Luftwege, in erster Linie den Pneumonien. Ein besonders hoher Prozentsatz der Kinder erlag eitrigen Meningitiden, die gewöhnlich von einer Infektion der pachymeningitischen Cyste ihren Ausgang nahmen. (S. Sekundärinfektionen S. 612.)

Spätere Schicksale: Haben wir daher mit Rücksicht auf die Zwischenfälle, die außerhalb der Erkrankung selbst liegen, allen Grund, uns bei der Prognosenstellung weitgehende Reserve aufzuerlegen, so haben uns die Nachforschungen über die von ihrer Krankheit zunächst geheilten Kinder ein recht betrübendes Bild gezeigt.

In der Literatur ist über die späten Ausgänge der Pachymeningitis haemorrhagica interna so gut wie nichts bekannt. Huguenin meint, daß die psychischen Funktionen lange nicht in dem Maße betroffen werden, wie beim Hydrocephalus internus. d'Astros und Henoch halten die Krankheit für ernst in bezug auf die Intelligenz. Rietschel berichtet über einen Fall mit Ausgang in Idiotie. Auch Finkelstein ist skeptisch in bezug auf die Intelligenz.

Ich selbst habe mich etwas zu optimistisch geäußert, wenn ich darlegte, daß die Intelligenz der Kranken nicht merklich gelitten hätte. Die weitere Verfolgung der Kinder zwingt mich zu einer Revision meiner günstigen Meinung. Von 30 Kindern, die nach Überstehen der Krankheit die Anstalt verließen, habe ich von 14 Kindern Nachrichten erhalten können. Hiervon sind 4 gestorben, 3 wenige Wochen oder Monate nach ihrer Entlassung an Infektionen; ein Kind starb im 8. Lebensjahre an Meningitis tuberculosa. Von den übrigen Kindern habe ich selbst 6 vor kurzem untersucht, von den andern 5 Nachrichten erhalten:

1. Otto Lutz. Im Alter von 7 Monaten schwere Krämpfe, mit denen die Pachymeningitis haemorrhagica einsetzte. Wiederholung der Krämpfe, Strabismus, Nystagmus rotatorius, choreatiforme Bewegungen der Arme, Andeutung von Lähmung, Retinalhämorrhagien.

Im Juni 1920 (11 Jahre). Kind hat sich vollkommen normal entwickelt, kommt in der Schule gut mit, nach Angabe der Eltern ist es in seinem psychischen Verhalten vollkommen normal.

2. Lucie Budach. Im Alter von 14 Monaten Pachymeningitis haemorrhagica interna, Krämpfe, motorische Unruhe, Absencen, ticartige Bewegungen im rechten Facialis, Abducensparese links, Sehnervenatrophie links, Netzhautblutungen, ängstliche Verstimmung.

Im Juni 1920 (11 Jahre alt). Körperliche und geistige Entwickelung normal. Schädelumfang 54 cm. Schweres Stottern.

3. Margarete Sommer. Pachymeningitis haemorrhagica interna mit 4 Monaten, Somnolenz, Cri hydrocephalic, Nackensteifigkeit, Hyperästhesie des ganzen Körpers.

1919: 8 Jahre alt. Bemerkung in den Pflegeakten: Sehr mager und elend, mehrere Monate wegen Enuresis in Krankenhausbehandlung.

1920: Nach Mitteilung des Waisenpflegers entwickelt sich das Kind körperlich leidlich gut; es ist Ostern in die 5. Klasse der 7klassigen Volksschule versetzt, „geistig normal. könnte Gutes leisten, wenn es nicht so spielig wäre" (Dorfschule).

4. Walter Krause. Pachymeningitis haemorrhagica interna im Alter von 8 Monaten. Erbrechen, motorische Unruhe. Blutung in Konjunktiven und Umgebung der Augen.

Mai 1920: 9 Jahre alt. Körperlich gut entwickelt, Intelligenz normal, jähzornig, auffallend großer Schädel: Umfang 54 cm. Scheitelbeine seitlich vorgewölbt. K. ist Bettnässer.

5. Margot Neuffert. Im Alter von 6 Monaten Pachymeningitis haemorrhagica interna. Krämpfe, Strabismus convergens. Nystagmus horizontalis und verticalis, Retinal- und Glaskörperhämorrhagien. Neuritis optica. Rezidive mit schweren nervösen Erscheinungen.

Mai 1920: 8 Jahre alt, mageres Kind, athetotische Bewegungen in den Händen, motorische Unruhe, leichtes Grimassieren. Intelligenz gut, gute Schülerin; in Dingen des praktischen Lebens sehr gewandt. Nach Angabe der Pflegemutter ist das Kind sehr zappelig und nervös. Zwangslachen, von dem die Pflegemutter des Nachts aufwacht. Augenbefund s. S. 638.

6. Gabriele Heine. Im Alter von 5 Monaten Pachymeningitis haemorrhagica interna; außer dem großen Schädel keinerlei Krankheitserscheinungen.

Mai 1920: 10 Jahre alt, kleines, leidlich kräftiges Mädchen, leichte Imbezillität, lacht fast dauernd dumm vor sich hin, besucht die Hilfsschule, kommt dort schlecht vorwärts; im täglichen Leben leidlich gewandt. Schädel angedeutet hydrocephalisch.

7. Hans Olewski. Mit 5 Monaten Pachymeningitis haemorrhagica interna. Tiefe Benommenheit, Cri hydrocephalic. Hyperästhesie. Nackenstarre. Gesteigerte Reflexe. Viel Erbrechen. Krämpfe.

Bemerkung in den Pflegeakten: 1916 geistig ziemlich zurück, unruhiger Schlaf. März 1917: Nervöse Zustände des Nachts. Juni 1917: Schlaf sehr unruhig. Fortwährend Hin- und Herschaukeln.

Mai 1920: 10 Jahre. Geistig zurückgeblieben. Besucht die 6. Hilfsschulklasse. Sehr scheu und still. Choreatiforme Bewegungen der oberen Extremitäten, motorische Unruhe. Kopfumfang 53,75 cm. Hinterkopf abgeplattet. Körpergewicht 27 kg. Leidet an Kopfschmerzen.

8. Margot Kreuz. Pachymeningitis haemorrhagica interna mit 5 Monaten. Lues congenita. Gelegentlich eines Pachymeningitis haemorrhagica interna-Rezidivs linksseitige Facialisparese. Krämpfe. In den ersten Lebensjahren energische und erfolgreiche antiluetische Kuren.

Das Kind starb im April 1920 in einem Luetikerkinderheim an Meningitis tuberculosa. Es war immer sehr schwächlich und nervös, aber sanft und scheu von Gemüt. Es litt häufig an unmotivierten Zornausbrüchen. Selbst von den im allgemeinen geistig zurückgebliebenen kongenital luetischen Kindern stach es durch eine mangelhafte Intelligenz ab. Im Alter von $7^1/_2$ Jahren hatte es noch für die meisten Gegenstände des täglichen Lebens keine Bezeichnung.

9. Rolf Mannheimer. Mit 7 Monaten Pachymeningitis haemorrhagica interna. Schädelvergrößerung, durchscheinender pachymeningitischer Erguß. Rezidiv mit leichten Hirndruckerscheinungen.

Mai 1920: 7 Jahre alt, befindet sich in einem Heim für imbezille Kinder. Klein und mager. Unruhiger Schlaf. Sehr ausgesprochener, fast mathematischer Quadratschädel. Sehr ruhige Gemütsart. Stierer Blick, ausdruckslos in die Ferne gerichtet. Nur sehr geringer Sprachschatz. Auch die Aussprache der Worte ist sehr schlecht. Die Lehrer halten ihn, der erst kurze Zeit Schulunterricht hat, für sehr beschränkt bildungsfähig. M. ist Bettnässer.

10. Otto Lötz. Im Alter von $2^1/_2$ Monaten Pachymeningitis haemorrhagica interna. Krämpfe. Erbrechen. Somnolenz. Retinalhämorrhagien.

April 1920: Otto Lötz ($6^1/_2$ Jahre alt) befindet sich in der Irrenanstalt Dalldorf. Mitteilung des Anstaltdirektors: O. L. ist ein recht tiefstehender Idiot ohne irgendwelche Bildungsfähigkeit, er ist naß und schmutzig.

11. Willi Schumann. Mit 6 Monaten Pachymeningitis haemorrhagica interna. Krämpfe. Nystagmus. Stauung-papille. Augenhintergrundsblutungen.
Mai 1920: 8 Jahre alt. Nach Mitteilungen des Waisenpflegers geistig und körperlich normal. Starke Sehschwäche des rechten Auges.

Zusammengefaßt ergaben die Nachuntersuchungen folgendes: Von 11 Kindern, die im Säuglingsalter bzw. frühen Kindesalter eine Pachymeningitis haemorrhagica interna durchgemacht hatten. wurden:

2 Idioten,
3 Imbezille,
1 schwerer Neuropath.
1 Stotterer,
2 Bettnässer (davon 1 Opticusatrophie).
2 normal.

Wahrlich ein Resultat, das wir nicht erwartet hatten! Am auffallendsten ist an ihm die hohe Zahl der geistig minderwertigen Kinder*).

Hierbei scheint weder die Schwere des Symptomenkomplexes noch die Dauer der Krankheitserscheinungen während der eigentlichen Affektion in einem geraden Verhältnis zu den späteren Ausgängen zu stehen. So hatten die beiden Kinder Lötz und Mannheimer, die geistig am meisten gelitten hatten, leichtere Formen der Pachymeningitis haemorrhagica interna durchgemacht, während z. B. Lutz, Budach und Neuffert. die in bezug auf ihre Intelligenz am höchsten standen, schwer erkrankt waren.

Soweit die Kinder keinen gröberen Intelligenzdefekt aufwiesen, machten sich bei ihnen jedoch Störungen von seiten des Nervensystems und der Sinne geltend. Die nervöse Erregbarkeit wurde bei einigen Kindern gesteigert gefunden. So hatten sich z. B. Tremor der Hände. Bewegungsdrang, unruhiger Schlaf, ungewollte Innervation der mimischen Muskulatur: wie Grimassieren, Zwangslachen erhalten. In einem Falle stellte sich eine Sprachstörung ein.

Was die Sinnesorgane anlangt, persistierte in zwei Fällen Strabismus und Nystagmus, während bei einem anderen Kind bei der Nachuntersuchung der Strabismus nicht mehr vorhanden war. In einem Falle hatte sich die Facialisparese bis zum Tode im 8. Lebensjahre erhalten.

Leichtere Grade der Stauungspapille können anscheinend ohne erhebliche Störung des Sehvermögens ausheilen.

Eine Opticusatrophie besteht natürlich weiter fort; sie hatte in 2 Fällen eine erhebliche Verminderung der Sehschärfe bewirkt. Das von mir nachuntersuchte Kind (Neuffert) Fall 10, das während seiner schweren Erkrankung im Säuglingsalter folgenden Befund darbot (Augenarzt Dr. Simon und Professor Ginsberg): neuritische Opticusatrophie bds., Glaskörperblutungen, bds. Retinalhämorrhagien, Nystagmus, Strabismus convergens, Schlußunfähigkeit der Lider, hatte nach 7 Jahren

*) Ähnliche Feststellungen machte Blühdorn bei der Verfolgung der an Meningitis serosa erkrankten Kinder.

folgenden Befund (Universitätsaugenklinik, Berlin): Leichte Abducensparese beiderseits: R > L. Nystagmus rotatorius beim Blick nach links.

Sehschärfe: R = $^1/_{50}$ L = $^5/_{20}$
Akkomodation: R = N 12 L = N 3 in 15 cm.

Ophthalmoskopisch: Neuritische Opticusatrophie bds., Arterien sehr eng. In der Nähe der Papillen an den Gefäßen feine bindegewebige Veränderungen der Netzhaut in der Art der Retinitis proliferans (resorbierte Blutungen).

Von den Dauerbefunden ausgehend, Rückschlüsse auf die Art der ursprünglichen Läsion zu ziehen, wäre natürlich außerordentlich gewagt. Die Intelligenzdefekte sprechen dafür, daß feinere Verletzungen der Gehirnsubstanz durch die intrakranielle Drucksteigerung oder durch Veränderung der Blutzirkulation ausgelöst sein müßten.

Die persistierenden Lähmungen der Hirnnerven sind wahrscheinlich auf basale pachymeningitische Ergüsse zurückzuführen, die durch Kompression die Nervenstämme geschädigt haben.

So hat die Verfolgung der späteren Schicksale unserer Kinder uns ein recht trübes Bild von den Ausgängen der Krankheit entrollt. Fortan werden wir allen Grund haben, die Affektion recht ernst zu nehmen und bei der Stellung der Prognose größte Zurückhaltung walten zu lassen.

Und mit dieser Folgerung ergibt sich auch ein dringenderes Bedürfnis nach Auffindung einer wirksameren Therapie, als wie wir sie bisher besaßen.

Solange wir diese nicht haben, wird alle Behandlung auf der Prophylaxe beruhen. Diese wird davon abhängig sein, wie wir unsere Säuglinge auf den Stationen zu ernähren und wie wir sie vor Infektionen werden zu schützen wissen. Die Verhütung gerade der banalen Infektionen ist nicht nur gleichbedeutend mit der Ausschaltung der krankheitbedingenden Faktoren der Pachymeningitis haemorrhagica interna selbst, sondern auch Vorbedingung für einen erfolgreichen Schutz vor denjenigen interkurrenten Krankheiten, die einer bereits bestehenden Pachymeningitis haemorrhagica interna so verhängnisvoll werden können.

XI. Diagnostische und therapeutische Verwendung der Zucker.

Von

Paul Wolff-Berlin.

Inhaltsverzeichnis.

Literatur.

Abderhalden, Biochem. Handlexikon. 8. 1914; Lehrb. d. physiol. Chem. 1915.
Bang, Der Blutzucker. 1913.
Bernthsen, Organische Chemie. 1914.
Krehl, Pathologische Physiologie. 1918.
Lichtwitz, Klinische Chemie. 1918.
Zuntz-Loewy, Lehrbuch der Physiologie. 1913.

Zeitschriften:

Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **64**. 1910. S. 100, 434; **69**. 1910. S. 23; Med. Klin. **1909**. Nr. 41; Deutsche med. Wochenschr. **1914**. Nr. 6.
— und Bassani, Zeitschr. f. physiol. Chem. **90**. 1914. S. 369.
— und Brahm, Ebenda. **64**. 1910. S. 429.
— und Grigorescu, Ebenda. **90**. 1914. S. 419.
— und Kawohl, Ebenda. **69**. 1910. S. 14.
— und Rathsmann, Ebenda. **71**. 1911. S. 367.
— und Wildermuth, Ebenda. **90**. 1914. S. 388.
Adamkiewicz, Deutsche med. Wochenschr. **1912**. S. 1727.
Adler, Pflügers Arch. **139**. 1911. S. 99.
Albertoni, Ergebn. d. Physiol. **14**. 1914.
Alexander, Amer. Journ. of the Med. Ass. **159**. 1920. S. 543.; Chem. Zentralbl. **1920**. III. S. 775.
Alter, Deutsche med. Wochenschr. **1916**. Nr. 3.
Arai, Ebenda. **1914**. Nr. 16.
Arnheim, Zeitschr. f. diät. u. phys. Therap. **1904**. Nr. 2.
Arrous, Zit. nach Lipschitz, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **85**. 1920; nach Albertoni.
Audain und Masmonteil, Berliner klin. Wochenschr. **1918**. S. 40. (La presse méd. 1917. S. 641.)
Bach, Münchner med. Wochenschr. **1917**. S. 105.
Baeumer, Ebenda. **1914**. S. 1687.
Bálint, Berliner klin. Wochenschr. **1911**. S. 1562.
Bang, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**. 1901.
Barbo, Münchner med. Wochenschr. **1913**. S. 792.
Barrenscheen, Biochem. Zeitschr. **58**. 1914. S. 277.
Bartoli, Zit. nach Albertoni.
Bauch, Monatsschr. f. Geburtshilfe. **1915**. Heft 9.
Bauer, Wiener med. Wochenschr. **1906**. S. 1, 52, 2537; Deutsche med. Wochenschr. **1908**. Nr. 35; Mitt. d. Gesellsch. f. inn. Med. u. Kinderheilk. in Wien. **4**. 1905; **5**. 1906; Zeitschr. f. physiol. Chem. **51**. 1907. Nr. 1/2.
Benians, Zit. Berliner klin. Wochenschr. **1919**. S. 794.
Berblinger, Zieglers Beiträge. **55**. 1912. S. 156.
Berczeller, Zentralbl. f. Gynäk. **1913**. S. 23.
Berendes, Zentralbl. f. Chir. **1910**. S. 1217.
Bergmark, Jahrb. f. Kinderheilk. **80**. 1914. Nr. 4.
Bernstein und Falta, Arch. f. klin. Med. **125**. 1918; **127**. 1918.
Bial, Pflügers Arch. **52**. 1892. S. 137; **53**. 1893. S. 157.
— und Blumenthal, Deutsche med. Wochenschr. **1901**. S. 349.
Biedl und Krauß, Wiener klin. Wochenschr. **1896**. S. 55.
Bier, J., Wiener klin. Rundschau. **1913**. Nr. 33/34.
Bierry und Fandard, Zit. Berliner klin. Wochenschr. **1912**. S. 1626.
Bing und Jakobsen, Zit. Münchner med. Wochenschr. **1914**. S. 266; Arch. f. klin. Med. **113**. 1914. S. 571.
— und Windelöw, Zeitschr. f. Kinderheilk. **9**. 1913. S. 64.
Bingel, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **64**. 1910. S. 1.
Blank, Münchner med. Wochenschr. **1920**. S. 1032.
Blumenthal, Hofmeisters Beitr. **6**. 1905. S. 329.
Bodmer, Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte. **1919**. S. 238.
Boë, Biochem. Zeitschr. **58**. 1914. S. 106.
Boissevain, Zit. Deutsche med. Wochenschr. **1918**. S. 418.
Bondi und König, Wiener med. Wochenschr. **1910**. Nr. 44/45.
Bönniger, Biochem. Zeitschr. **103**. 1920. S. 306.
Borchardt, Münchner med. Wochenschr. **1909**. S. 1278.
Bourquelot und Bridel, Compt. rend. Ac. Sc. **152**. 1911. S. 1060.
— und Troisier, Compt. rend. Soc. biol. **41**. 1899. S. 142.

v. Brasol, Arch. f. Physiol. **1884**. S. 210.
v. Braun, Berichte d. deutsch. chem. Gesellsch. **46**. 1914. S. 3949; **50**. 1917. S. 42.
Brinkman und van Dam, Biochem. Zeitschr. **105**. 1920. S. 93; **108**. 1920. S. 74.
Brösamlen und Sterkel, Arch. f. klin. Med. **130**. 1919.
Brugsch und Dresel, Med. Klin. **1919**. S. 972.
Brun, Zit. Zentralbl. f. Stoffwechselkrankh. **1910**. S. 590.
Brunetti, Arch. Farmacol. sperim. **29**. 1921. S. 156. — Chem. Zentralbl. **1920**. III. S. 775.
de Bruyn und van Ekenstein, Berichte d. deutsch. chem. Gesellsch. **28**. 1895.
Büdingen, Arch. f. klin Med. **114**. 1914; **128**. 1918; Deutsche med. Wochenschr. **1919**. Nr. 3; Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh. **1918**. Heft 1 u. 2; Therap. d. Gegenw. **1920**. S. 20.
Bürger, Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. **5**. 1916. S. 125; Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **87**. 1920. S. 234.
— und Hagemann, Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. **11**. 1920. S. 239; Deutsche med. Wochenschr. **1921**. Nr. 8.
Bywaters und Rendle-Short, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **71**. **1913**. S. 426.
Camis, Zeitschr. f. allg. Physiol. **8**. 1908; Zit. Therap. Monatsh. **1918**. S. 657.
Cammidge und Howard, Brit. Med. Journ. **1920**. II. S. 777.
Carter, Brit. Med. Journ. **1911**. S. 2556.
Chabanier und Lebert, Presse méd. **28**. 1920. S. 553.
Chantraine, Zentralbl. f. inn. Med. **1920**. Nr. 30.
Chassaigne, Zit. nach Ladek („Le Journal" Juni **1918**).
Cheinisse, Presse méd. **28**. 1920. S. 206.
Chrząszcz und Terlikouski, Chem. Zentralbl. **1918**. I. S. 713.
Christoffel, Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. **3**. 1914. S. 91.
Cobliner, Jahrb. f. Kinderheilk. **73**. 1911. S. 430.
Colin, Compt. rend. Ac. Sc. **170**. 1920. S. 1010.
Coerper, Wiener klin. Rundschau. **1918**. Nr. 51/52.
Conzen, Arch. f. klin. Med. **108**. 1912.
Coppioli, Zit. Zentralbl. f. Stoffwechselkrankh. **1909**. S. 230.
Cramer, Rev. de méd. **1912**. Nr. 4.
Curchmann, Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. **1912**. S. 132.
v. Decastello und Oszakl, Med. Klin. **1913**. Nr. 9.
Dedichen, Zit. Deutsche med. Wochenschr. **1918**. S. 136.
Denyer, Zit. ebenda. **1918**, S. 907.
Deutsch und Schmückler, Arch. f. klin. Med. **114**. 1914.
Dingle, Brit. med. Journ. **1912**. S. 2663.
Doxiades, Biochem. Zeitschr. **38**. 1912. S. 306.
Doyon und Dufourt, Journ. de physiol. **3**. 1901. S. 5, 703.
Draudt, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **72**. 1913. S. 457.
Eberle, Arch. f. klin. Chir. **113**. 1920. Nr. 2.
Edelmann, Biochem. Zeitschr. **40**. 1912. S. 314.
Ederle, Med. Klin. **1919**. S. 1233.
Ege, Biochem. Zeitschr. **107**. 1920. S. 246; **114**. 1921. S. 88.
Erben, Prager med. Wochenschr. **1906**. S. 301.
van Ekenstein und Blanksma, Chem. Weekblad. **10**. 1913.
Enriquez, Zit. Therap. Monatsh. **1914**. S. 195; Presse méd. 14. II. 1914.
— und Guttmann, Berliner klin. Wochenschr. **1914**. S. 722; Compt. rend. Soc. biol. à Paris. 11. I. 1913.
Erlanger und Woodyat, Journ. of Amer. Med. Ass. 17. X. 1917; Deutsche med. Wochenschr. **1920**. S. 1127.
Faber und Norgaard, Compt. rend. Soc. biol. à Paris. **83**. 1920. S. 495, 711.
Fackenheim, Münchner med. Wochenschr. **1915**. Feldärztl. Beil. Nr. 29.
Falk und Saxl, Zeitschr. f. klin. Med. **73**. 1911. S. 325.
Falta, Ebenda. **71**. 1910.
— und Richter-Quittner, Biochem. Zeitschr. **100**. 1919. S. 148.

Feldmann, Berliner klin. Wochenschr. **1913.**
Ferrannini, Zit. Deutsche med. Wochenschr. **1914.** S. 664.
Finkelstein, Ebenda. **1909.** S. 491.
Fischer, Zeitschr. f. Chir. **1885.** S. 225.
— und Niebel, Sitzungsber. d. preuß. Akad. d. Wissensch. **1896.** V. S. 73.
— E., Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. **23.** 1890. S. 2138.
Folkmar, Biochem. Zeitschr. **76.** 1916. S. 1.
La Franca, Ebenda. **67.** 1914. S. 232.
Frank, Zeitschr. f. physiol. Chem. **70.** 1910. S. 129, 291.
Franke, Wiener klin. Wochenschr. **1913.** Nr. 28.
Frenkel-Tissot, Arch. f. klin. Med. **133.** 1920. S. 286.
Freund und Popper, Biochem. Zeitschr. **41.** 1912. S. 56.
— und Marchand, Arch. f. klin. Med. **110.** 1913.
Frey, Zeitschr. f. klin. Med. **72.** 1911. S. 383; Pflügers Arch. **177.** 1919. S. 110.
Friedemann, Münchner med. Wochenschr. **1916.** Nr. 15; Zeitschr. f. Chir. **151.** 1919. Nr. 5 u. 6.
Fujimoto, Amer. Journ. of Physiol. **50.** 1919. S. 208.
Gerber, Münchner med. Wochenschr. **1919.** Nr. 24.
Gerhartz, Deutsche med. Wochenschr. **1917.** Nr. 41.
Gigon, Pflügers Arch. **140.** 1911. S. 509.
— und Massini, Biochem. Zeitschr. **55.** 1913. S. 189.
Götzky, Zeitschr. f. Kinderheilk. **9.** 1913. Nr. 1.
Le Goff, Compt. rend. **152.** 1911. S. 1785; Münchner med. Wochenschr. **1913.** S. 2078.
Goldberg und Hertz, Arch. f. klin. Med. **116.** 1914.
Goodmann, Zit. Deutsche med. Wochenschr. **1910.** S. 139.
Göppert, Berliner klin. Wochenschr. **1917.** Nr. 20.
Goudberg, Zeitschr. f. exper. Path. u. Pharm. **13.** 1913. Nr. 2.
Goulston, Brit. Med. Journ. **1911.** S. 2620.
Gräfenberg, Münchner med. Wochenschr. **1913.** S. 1349.
Grober, Arch. f. klin. Med. **95.** 1909.
Grote, Zentralbl. f. inn. Med. **1918.** Nr. 23; Deutsche med. Wochenschr. **1919.** S. 257.
Grund, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35.** 1902. S. 111.
Guibert, Zit. nach Ladek.
Haberlandt, Pflügers Arch. **132.** 1910; Zeitschr. f. Biol. **70.** 1919. S. 348.
Hagedorn, Biochem. Zeitschr. **107.** 1920. S. 248.
Hamburger, Zit. Chem. Zentralbl. **1920.** I. S. 513; Ber. üb. d. ges. Physiol. **3.** 1920. S. 253.
— und Brinkman, Biochem. Zeitschr. **88.** 1918; **94.** 1919. S. 131.
Hári und Halásc, Ebenda. **88.** 1918. S. 337.
Harley, Zit. nach Pflüger. Pflügers Arch. **96.** 1903. S. 1.
Harrison, Chem. Zentralbl. **1911.** II. S. 1434.
Hasenbein, Münchner med. Wochenschr. **67.** 1920. S. 1222.
Hatiegan, Wiener klin. Wochenschr. **1914.** Nr. 14.
Heiberg, Zit. Deutsche med. Wochenschr. **1913.** S. 379.
Heilner, Zeitschr. f. Biol. **48.** 1906. S. 144; **56.** 1911. S. 75.
Heller, Zeitschr. f. Kinderheilk. **13.** 1915. Nr. 3 u. 4.
Henkel, Münchner med. Wochenschr. **1914.**
Henriquez und Andersen, Zeitschr. f. physiol. Chem. **88.** 1913. S. 357.
Hercher, Münchner med. Wochenschr. **1916.** S. 333.
Herzfeld und Klinger, Biochem. Zeitschr. **107.** 1920. S. 268.
Hirose, Deutsche med. Wochenschr. **1912.** Nr. 30.
Hirsch, Biochem. Zeitschr. **75.** 1916. S. 189.
Hirschberg, Zeitschr. f. physiol. Chem. **100.** 1917. S. 185; **101.** 1918. S. 284; **108.** 1919. S. 24.
Höber, Pflügers Arch. **74.** 1899; Biochem. Zeitschr. **45.** 1912.
Hoffmann, Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. **16.** 1914. Nr. 3.
Hofmeister, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **25.** 1889; **26.** 1890.

Hogan, Journ. of biol. chemistry. **18.** 1914. S. 485.
Hohlweg, Zeitschr. f. Biol. (Laryngol.) **55.** 1910. S. 396; Münchner med. Wochenschr. **1913.** Nr. 41; Arch. f. klin. Med. **97.** 1909. S. 443.
— und Voit, Zeitschr. f. Biol. **51.** 1908. S. 491.
Hollinger, Biochem. Zeitschr. **17.** 1909. S. 1.
Hoppe, Zit. nach Albertoni.
Høst-Hatlehöl, Journ. of Biol. Chem. **42.** 1920. S. 347.
Hüßler, Zit. nach Goetzky. S. 62.
Isaac, Zeitschr. f. physiol. Chem. **89.** 1914. S. 78.
Ishimori, Biochem. Zeitschr. **48.** 1913. S. 332.
Jacobson, Amer. Journ. of Physiol. **52.** 1920. S. 233.
Jacoby, M., Berliner klin. Wochenschr. **1914.** S. 224.
Jakobsen, Biochem. Zeitschr. **56.** 1913. S. 471.
v. Jaksch, Zit. nach Selig.
Jappelli und d'Errico, Zit. nach Maly, Jahresber. d. Tierchemie. **35.** 1905. S. 79 und nach La Franca.
Johansson, Skand. Arch. **21.** 1908. S. 1.
—, Billström und Heijl, Ebenda. **16.** 1904. S. 269.
Jones, Journ. of Biol. Chem. **43.** 1920. S. 507.
Kausch, Deutsche med. Wochenschr. **1911.** Nr. 1; **1917.** Nr. 25; Münchner med. Wochenschr. **1916.** Nr. 15.
— und Socin, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **31.** 1893. S. 398.
af Klercker, Arch. f. klin. Med. **108.** 1912.
Knowlton und Starling, Journ. of Physiol. **45.** 1912. S. 146.
Korbsch, Münchner med. Wochenschr. **1920.** S. 936.
v. Kóssa, Pflügers Arch. **75.** 1899. S. 310.
Kozawa, Biochem. Zeitschr. **60.** 1914. S. 231.
Kumagai, Ebenda. **57.** 1913. S. 380.
Kümmel, Med. Klin. **1917.** S. 105.
Kuhn, Arch. f. klin. Chir. **96.** 1911. S. 759, 825; Münchner med. Wochenschr. **1911.** Nr. 38; Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. **70.** 1912. S. 83; Zeitschr. f. Chir. **1913.** Nr. 1 u. 2.
Labbé und Bouchaye, Zit. Deutsche med. Wochenschr. **1914.** S. 195.
Ladek, Wiener klin. Wochenschr. **1919.** Nr. 40.
Leire, Zit. nach Bang, Der Blutzucker. S. 63.
Lenné, Deutsche med. Wochenschr. **1918.** S. 39.
Levene-Jacobs, Berichte d. deutsch. chem. Gesellsch. **42.** 1909. S. 2102, 2469, 2474, 3247; **43.** 1910. S. 3147.
— und La Forge, Journ. of Biol. Chem. **15.** 1913. S. 481; Berichte d. deutsch. chem. Gesellsch. **43.** 1910. S. 3164.
Lewis, Zit. Therap. Monatsh. **1912.** S. 898 [Journ. of the Medical Assoc. **1912.** S. 1176].
— und Mason, Journ. of Biol. Chem. **44.** 1920. S. 455.
Lexer, Allg. Chir. 8. Aufl. **1.** S. 30.
Lichtwitz, Therap. Monatsh. **1918.** S. 299; Berliner klin. Wochenschr. **1914.** Nr. 22.
Lillie, Zeitschr. f. exper. Med. **6.** 1918. S. 91.
Lindner und Moraczewski, Berliner klin. Wochenschr. **1918.** S. 1097.
Lipschitz, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **85.** 1920. S. 359.
Litchfield, Zit. Deutsche med. Wochenschr. **1920.** S. 1127.
Locke, Journ. of Physiol. **31.** 1904. S. 13; Zentralbl. f. Phys. **14.** 1900. S. 670.
— und Rosenheim, Ebenda. **31.** 1904. Proceed. S. 14; **36.** 1907. S. 205.
Loeb, Ad., Biochem. Zeitschr. **49.** 1913. S. 413.
Löffler, Zeitschr. f. klin. Med. **87.** 1919. Nr. 5/6.
Lombroso, Zit. Chem. Zentralbl. **1912.** **1.** S. 1848; Arch. di Farmac. **1912.** S. 13.
London und Gabrilowitsch, Zeitschr. f. physiol. Chem. **74.** 1911. S. 322.
Lorand, Münchner med. Wochenschr. **1916.** S. 668.

Lorisch, Zeitschr. f. diät. u. physikal. Therap. **1918**. S. 655.
Loewe und Magnus, Therap. Monatsh. **1918**. S. 50.
Löwy, J., Prager med. Wochenschr. **1914**. S. 443; Arch. f. klin. Med. **120**. 1916; Berliner klin. Wochenschr. **1917**. S. 989.
Lucherini, Zit. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte **1919**. S. 127.
Lucibelli, Zit. nach Albertoni.
Lusk und Riche, Journ. of Biol. Chem. **13**. 1912. S. 27.
Lüthje, Therap. d. Gegenw. **1905**. S. 194; **1913**. S. 193; Kongr. f. inn. Med. **1907**; Therap. Monatsh. **1907**. S. 319.
Luzzatto, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **52**. 1905. S. 107; Ebenda, Festschrift **1908**. S. 366. Zit. nach Zemplén.
Lyttkens und Sandgren, Biochem. Zeitschr. **26**. 1910. S. 382.
Magnus, Münchner med. Wochenschr. **1913**. S. 406; Therap. Monatsh. **1916**. Nr. 12.
Masing, Pflügers Arch. **149**. 1913. S. 227.
Mendel und Jones, Journ. of Biol. Chem. **43**. 1920. S. 491.
Mendel und Kleiner, Amer. Journ. of Physiol. **26**. 1910. S. 396.
— und Mitchel, Ebenda. **14**. S. 239.
Meyer, Zentralbl. f. Chir. **1907**. Nr. 33.
— E., Münchner med. Wochenschr. **1916**. Feldärztl. Beilage S. 69.
— L. F., Deutsche med. Wochenschr. **1909**. S. 194.
Michaelis und Rona, Biochem. Zeitschr. **16**. 1909. S. 60; **18**. 1909. S. 385.
Miller, Bergeim, Rehfuß, Hawk, Amer. Journ. of Physiol. **53**. 1920. S. 65.
Minkowski, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **31**. 1893. S. 85.
Mogwitz, Monatsh. f. Kinderheilk. **12**. 1914. S. 569.
Monaco, Lo, und Pacitto, Zit. Therap. Monatsh. **1915**. S. 408.
v. Monakow, Arch. f. klin. Med. **118**. 1914.
v. Moraczewski, Berliner klin. Wochenschr. **1915**. Nr. 40.
Moscati, Zeitschr. f. physiol. Chem. **50**. 1906. S. 73.
Moutard-Martin et Richet, Arch. de Physiol. **8**. 1881. S. 1.
Moewes, Deutsche med. Wochenschr. **1918**. S. 627.
Mühsam, Berliner klin. Wochenschr. **1914**. S. 224.
Müller, J., Zeitschr. f. allg. Physiol. **3**. 1903. S. 282.
Murschhauser, Pflügers Arch. **139**. 1911. S. 255.
Nagano, Ebenda. **90**. 1902. S. 389.
Neubauer, E., Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **61**. 1909. S. 174.
— O., Münchner med. Wochenschr. **1905**. S. 1525; Biochem. Zeitschr. **25**. 1910. S. 284.
Neuberg, Berichte d. deutsch. chem. Gesellsch. **33**. 1900. S. 2243; **35**. 1902. S. 1467; Verhandl. d. physiol. Gesellsch. zu Berlin **1902**.
— und Wohlgemuth, Berichte d. deutsch. chem. Gesellsch. **34**. 1901. S. 1745; Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**. 1902. S. 31.
Neukirch und Rona, Pflügers Arch. **148**. 1912. S. 285.
Neumann, Arch. f. klin. Med. **111**. 1913. Nr. 1/2.
Niemann, Jahrb. f. Kinderheilk. **83**. 1916. S. 1.
Nonnenbruch, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **86**. 1920. S. 251.
— und Szyszka, Ebenda. S. 281.
v. Noorden, Therap. Monatsh. **1920**. S. 1, 40.
Nutch und Ryffel, Brit. Med. Journ. **1913**. S. 110.
Oechsner de Coninck, Zit. Chem. Zentralbl. **1909**. I. S. 2021.
Okey, Journ. of Biol. Chem. **39**. 1919. S. 149.
Oppenheim, Zentralbl. f. Physiol. **1913**. Nr. 5.
Oppler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **75**. 1911. S. 71.
Orlowski, Zeitschr. f. diät. u. physikal. Therap. **1904**. Nr. 9.
Ornstein, Biochem. Zeitschr. **44**. 1912. S. 140.
Pari und Zanorello, Zit. Berliner klin. Wochenschr. **1913**. S. 743.

Paullin, Journ. of Amer. Med. Ass. **75**. 1920. S. 214; Kongreßzentralblatt. **15**. 1920. S. 294.
Pfalz, Deutsche med. Wochenschr. **1919**. S. 1181.
Pflüger, Pflügers Arch. **96**. 1903. S. 1; **121**. 1908. S. 559; **124**. 1908. S. 1.
Piering, Prager med. Wochenschr. **1913**. Nr. 3.
Pinkussohn, Berliner klin. Wochenschr. **1914**. S. 224.
Pollitzer, Wiener klin. Wochenschr. **1911**. Nr. 40; **1912**. Nr. 30.
Popielski, Zit. nach Wilenko.
Posselt, Med. Klin. **1908**, S. 1140, 1184.
Purjésc, Wiener klin. Wochenschr. **1913**. Nr. 36.
Rathery und Boucheron, Zit. Ber. üb. d. ges. Physiol. **3**. 1920. S. 328.
Reach, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **47**. 1902. Nr. 3/4.
Reichenstein, Zit. nach Sabatowsky.
Reiß und Jehn, Arch. f. klin. Med. **108**. 1912.
Retzlaff, Med. Klin. **1918**. Nr. 19.
v. Reuß, Wiener med. Wochenschr. **1908**. Nr. 15.
— und Zarfl, Ebenda. **1915**. Nr. 22.
Ritzema, Zit. nach Maly, Jahresber. d. Tierchem. **35**. 1906. S. 824.
Rohde, Zeitschr. f. physiol. Chem. **68**. 1910. S. 181; Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **68**. 1912. S. 401.
Rohdenburg, Bernhard und Krehbiel, Zit. Chem. Zentralbl. **1920**. III. S. 358.
Röhmann, Biochem. Zeitschr. **72**. 1916. S. 26; **84**. 1917. S. 382; **93**. 1919. S. 237.
— und Kumagai, Ebenda. **61**. 1914. S. 464.
— und Nagano, Pflügers Arch. **95**. 1903. S. 533.
Rolly und Oppermann, Biochem. Zeitschr. **48**. 1913. S. 258; **49**. 1913.
Romani, Zit. Münchner med. Wochenschr. **1914**. S. 1181.
Rona und Arnheim, Biochem. Zeitschr. **48**. 1912. S. 35.
— und Döblin, Ebenda. **31**. 1911; **32**. 1911.
— und Takahashi, Ebenda. **30**. 1911. S. 99.
— und Wilenko, Deutsche med. Wochenschr. **1914**. S. 729; Biochem. Zeitschr. **59**. **1914**. S. 173.
Rosenberger, Würzburger Abhandl. **7**. S. 7.
Rosenfeld, Biochem. Zeitschr. **42**. 1912. S. 410.
Rosin und Laband, Zeitschr. f. klin. Med. **47**. 1902. S. 183.
Roubitschek, Arch. f. klin. Med. **108**. 1912.
Róth, Berliner klin. Wochenschr. **1918**. S. 589.
Rusznyak, Biochem. Zeitschr. **113**. 1921.
v. Sabatowsky, Wiener klin. Wochenschr. **1908**. Nr. 22.
Sachs, Zeitschr. f. klin. Med. **38**. 1899; **41**. 1900.
Sammartino, Zit. Therap. Monatsh. **1915**. S. 401.
Schaps, Berliner klin. Wochenschr. **1907**. Nr. 17.
Schede, Jahrb. f. Kinderheilk. **1915**. Nr. 1.
Schenk, Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. **11**. 1920. S. 168.
Schirokauer, Zeitschr. f. klin. Med. **78**. 1913. Nr. 5/6.
Schlayer, Med. Klin. **1912**. (Beiheft 9); Münchner med. Wochenschr. **1913**. S. 800.
— und Takayasu, Arch. f. klin. Med. **98**. 1910; **101**. 1911; **102**. 1911.
Schmidt, Ebenda. **100**. 1910. S. 369.
— und Meyer, Ebenda. **85**. 1906.
Schnée, Deutsche med. Wochenschr. **1914**. S. 1961.
Schott, Arch. f. klin. Med. **112**. 1913.
Schreiber, Therap. d. Gegenw. **1913**. S. 195.
Schröder, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. **1906**. Nr. 56.
Schüler, Berliner klin. Wochenschr. **1910**. S. 1322.
Schumburg, Deutsche militärärztl. Zeitschr. **25**. 1896. Nr. 8.
v. Schultheß-Rechberg. Schweiz. Korr.-Bl. **1919**. S. 489.
Schwab, Zeitschr. f. klin. Med. **87**. 1919.
Schwarz und Pulay, Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. **17**. 1916. Nr. 3.

Scott, Journ. of Physiol. **28**. 1902. S. 107.
Sedgwick und Ziegler, Zit. Ber. üb. d. ges. Physiol. **3**. 1920. S. 59.
Seitz, Arch. f. klin. Chir. **112**. 1919. S. 809.
Senator, Zeitschr. f. klin. Med. **67**. 1909. Heft 4.
Selig, Med. Klin. **1911**. S. 1115.
Silberstein, Münchner med. Wochenschr. **1918**. S. 1458.
Soherr, Monatsschr. f. Ohrenheilk. **1916**. Nr. 3/4.
Spiro, Münchner med. Wochenschr. **1915**. S. 935; Deutsche med. Wochenschr. **1915**. S. 497.
Stepp, Zentralbl. f. inn. Med. **1912**. Nr. 24; Zeitschr. f. physiol. Chem. **107**. 1919.
Steudel und Brigl, Zeitschr. f. physiol. Chem. **68**. 1910. S. 48.
Strauß, H., Berliner klin. Wochenschr. **1898**. Nr. 51; **1912**. S. 1213; Deutsche med. Wochenschr. **1901**. S. 757, 786; **1913**. S. 1780; Münchner med. Wochenschr. **1918**. S. 2078; Therap. d. Gegenw. **1903**. S. 193; **1911**. S. 347; **1915**. Nr. 10; Neurolog. Zentralbl. **1913**. Nr. 20.
Stühmer, Fortschritte d. Med. **1912**. S. 407.
Szel, Wiener klin. Wochenschr. **1914**. Nr. 29.
Tachau, Arch. f. klin. Med. **102**. 1911. S. 597; Zeitschr. f. klin. Med. **79**. 1913. Nr. 5/6; Deutsche med. Wochenschr. **1913**. S. 687.
Tallerman, Zit. Kongreßzentralblatt. **14**. 1920. S. 571.
Thannhauser und Pfitzer, Münchner med. Wochenschr. **1913**. S. 2155.
Thomsen, Zeitschr. f. physiol. Chem. **84**. 1913. S. 425.
Tintemann, Zeitschr. f. klin. Med. **58**. 1906. S. 190.
Togawa, Biochem. Zeitschr. **109**. 1920. S. 1.
Tögel, Brezina und Durig, Biochem. Zeitschr. **50**. 1913. S. 296.
Troisier, Compt. rend. Soc. biol. **41**. 1889. S. 142; Zit. nach Minkowski (Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **31**. 1893).
Underhill und Closson, Zit. nach Ornstein.
Voit, F., Arch. f. klin. Med. **58**. 1897. S. 523; Zeitschr. f. Biol. **28**. 1892. S. 245, 353.
von den Velden, Münchner med. Wochenschr. **1908**. S. 1805; Deutsche med. Wochenschr. **1909**. Nr. 5; Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. **1909**. S. 155.
Verzár, Biochem. Zeitschr. **34**. 1911. S. 86.
Wagner, Zeitschr. f. klin. Med. **80**. 1914.
Walterhöfer, Münchner med. Wochenschr. **1911**. Nr. 4.
Wechselmann, Berliner klin. Wochenschr. **1916**. Nr. 4.
Wehrle, Biochem. Zeitschr. **34**. 1911. S. 233.
Weiland, Arch. f. klin. Med. **92**. 1908. S. 223.
Weinland, Zeitschr. f. Biol. **38**. 1899. S. 16; **40**. 1900; **47**. 1906. S. 279, 374; Berliner klin. Wochenschr. **1908**. Nr. 28.
Wells und Blankinship, Zit. Deutsche med. Wochenschr. **1920**. S. 1127.
Wereschtschagin und Nosenko, Wiener med. Blätter. **17**. 1894. Nr. 49.
Wilder und Samsun, Zit. Deutsche med. Wochenschr. **1920**. S. 1127.
Wilenko, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **66**. 1911. S. 142.
Winkler, Wiener klin. Wochenschr. **1919**. Nr. 40.
Winterstein, Münchner med. Wochenschr. **1918**. S. 1312.
Wohlgemuth, Biochem. Zeitschr. **21**. 1909. S. 381.
Worm-Müller, Pflügers Arch. **34**. 1884. S. 576.
Wörner, Arch. f. klin. Med. **110**. 1913; Med. Klin. **1919**. Nr. 45.
— und Reiß, Deutsche med. Wochenschr. **1914**. S. 907.
Zanda, Zit. nach Zemplén.
Zellner, Monatsh. f. Chem. **30**. 1909. S. 231, 655.
Zerner und Waltuch, Biochem. Zeitschr. **58**. 1913. S. 410.
Zweifel, E., Med. Klin. **1914**. S. 1711.

Die Probleme der künstlichen Ernährung und neuerdings die der Proteinkörpertherapie haben wieder Interesse an der Frage aufkommen lassen, was die parenterale Zufuhr überhaupt zu leisten imstande ist. Während die subcutane oder intravenöse Darreichung von Proteinen zu Ernährungszwecken bei dem jetzigen Stand der Dinge aber als höchst gefährliches, sogar lebensbedrohendes Unternehmen angesehen werden muß, die der Fette noch nicht zum Gegenstand eingehender Untersuchungen gemacht wurde, sind über die Zufuhr der verschiedenen Zuckerarten auf natürlichem und parenteralem Wege umfassende Beobachtungen angestellt worden. Die mannigfachen experimentellen und klinischen Untersuchungen mit ihren höchst beachtenswerten Ergebnissen für die Verfeinerung der speziellen Organdiagnostik und die Therapie lassen es wünschenswert erscheinen, die Ergebnisse der klinischen Zuckerforschung überhaupt im Aufbau auf ihren experimentellen Grundlagen im Zusammenhang zu schildern.

I. Physiologisch-chemische Grundlagen.

Traubenzucker.

Von den Spaltprodukten der Disaccharide, insbesondere unseres gewöhnlichen Nahrungszuckers, des Rohrzuckers, konnte der Traubenzucker besonders eingehend untersucht werden, da seine chemische Charakteristik scharf umrissen und schon lange bekannt ist.

Oral eingeführte oder auf dem Verdauungswege aus Rohrzucker, Malzzucker oder Milchzucker abgespaltener Traubenzucker wird vom Darm durch Diffusion und Osmose ohne weiteres sehr schnell resorbiert, — wie alle einfachen Zucker, soweit sie nicht dem Einfluß der Darmflora unterliegen.

Rectal zugeführter Traubenzucker wird von der Dickdarmschleimhaut sogar in so großer Menge aufgenommen, daß er teils, wie die Steigerung des respiratorischen Quotienten anzeigt, verbrannt, teils unverbraucht im Harn ausgeschieden wird (Hári und Halásc). Nach Reach dagegen, der den Anstieg des respiratorischen Quotienten nicht fand, ist die rektale Resorption geringer und langsamer als die orale; die Aufnahme braucht etwa die dreifache Zeit (Tallerman). Daß die Aufnahme durch den Darm aber eine gute sein muß, zeigt auch die Beobachtung an isolierten Darmschlingen, an denen der Traubenzucker, was gute Aufsaugung anbetrifft, nur noch von der Galaktose übertroffen wird (Nagano). Diese größere Aufnahme und bessere Verwertung der oralen gegenüber ist wohl eine Folge der langsameren Resorption (Bálint). In maximo können 80,0 stündlich aufgenommen werden (Johansson).

Subcutan zugeführter Traubenzucker wird zu 97 bis 98 Proz. im Körper verarbeitet (Voit), also auch vorzüglich verwertet. Bei hungernden Kaninchen, die subcutan so viel Traubenzucker in 10proz. Lösung zugeführt bekommen, als sie an einem der ersten Karenztage Fett zersetzt haben, wird dieser nahezu vollständig resorbiert; es tritt eine 24 Stunden

lang anhaltende außerordentlich starke Verminderung der Gesamtzersetzung und der Wärmeproduktion ein, Fett wird überhaupt nicht zersetzt, da der Zucker schützend für alles Fett eingetreten ist; der Eiweißumsatz sinkt so gewaltig (50 bis 90 Proz. N), daß die Annahme einer Sparwirkung der Kohlenhydrate, wie sie bei der geringen Herabsetzung des Stoffwechsels bei Verfütterung eintritt, hier nicht mehr zur Erklärung ausreicht, — sondern eine Zellschädigung, rein mechanisch durch die großen zugeführten Wassermengen und insbesondere durch die von der hypertonischen Lösung verursachten osmotischen Ausgleichsvorgänge hervorgerufen, als Ursache anzusehen ist (Heilner).

Auch bei intravenöser Zufuhr können bis 98 Proz. zurückgehalten werden, wenn die Injektion sehr langsam erfolgt (Doyon und Dufourt). Auch Nonnenbruch und Szyszka geben den Zuckerverlust durch den Harn auf 1 bis 2 Proz. an; er ist etwas stärker bei reichlicher Diurese. Kaninchen vertragen bis 15,0 pro kg Körpergewicht in 10proz. Lösung; 20,0 wirken tödlich (Christoffel); im Vergleich zu den subcutanen Befunden Heilners ist der Einfluß auf den Eiweißstoffwechsel bei Hunden gering; bei Kaninchen dagegen wird Eiweiß eingespart (Schott). Ziegen können sogar, wenn gleichzeitig noch weit abgebautes Fleisch und die notwendigen Salze zugeführt werden, mehrere Wochen am Leben erhalten werden; es zeigt sich sogar bedeutende N-Ablagerung und Gewichtszunahme (Henriques-Andersen).

Die intraperitoneale Einverleibung ähnelt bezüglich der Ausscheidung der subcutanen; sie beträgt bei Kaninchen 10 Proz., bei Hund und Mensch dagegen wird nach Schmidt-Meyer der Traubenzucker vollständig verbrannt, während La Franca nicht ganz die Hälfte der zugeführten Dextrose (17,0 von 37,0) wiedergefunden haben will. Um die Resorption niedriger konzentrierter, also nicht isotonischer (5,6 Proz.) Lösungen, die nicht glatt vom Peritoneum aufgesogen werden, zu verbessern, muß die osmotische Spannung durch Zusatz von NaCl erhöht werden (Schmidt-Meyer).

Als Folge jeder Traubenzuckerinfusion tritt eine starke Hyperglykämie, verbunden mit Hydrämie, darauf folgender starker Diurese, die aber mit der Blutverdünnung nicht in Zusammenhang zu stehen scheint (Nonnenbruch und Szyszka; cf. auch S. 662), und Glykosurie auf — in letzter Linie dann eine Hypoglykämie, die am ehesten noch durch eine überschießende, sekretorische Blutzuckerausscheidung infolge des Nierenreizes erklärt werden kann (Lipschitz, Frank). Diese auf osmotische Wirkungen zurückzuführende Blutverdünnung hält 1 bis 2 Stunden an, d. h. bis zur Wiederherstellung der alten Blutkonzentration (Bürger und Hagemann). Nonnenbruch und Szyszka finden nach intravenösen Traubenzuckerinjektionen (bei Herzkranken) einen lebhaften Austausch von Wasser, Kolloiden und Salzen zwischen Gewebe und Blut unter lebhaften Schwankungen in den einzelnen Blutwerten (Erythrocyten, Serum, NaCl, Eiweiß), die sich ganz ungesetzmäßig bald in Richtung einer Konzentration, bald in der einer Verdünnung äußern. Oft ist (im Gegensatz zu früheren Untersuchungen) Hydrämie nicht einmal

anfangs festzustellen, sondern im Gegenteil ein Anstieg der Blutkörperchenzahl und des Serumeiweißwertes. Bürger und Hagemann finden bei renalen und kardialen Ödemen ebenfalls Steigerung der Serumdichte und Erniedrigung des Plasmavolumens (nach anfänglichem Steigen).

Zur näheren Beleuchtung des Zuckerschicksals im Blute selbst bedarf es aber einiger physiologischer Vorbemerkungen über den Blutzucker und seine Verteilung im Blute.

Wie Bang durch seine exakte Mikromethode festgestellt hat, beträgt der Normalwert des Blutzuckergehaltes beim Menschen 0,09 bis 0,1 Proz.; die physiologischen Schwankungen können bei Gesunden bis 0,04 Proz. betragen, die größten finden sich in den Morgenstunden nach dem Frühstück (J. Löwy). 0,12 Proz. sieht Bang schon als Hyperglykämie an; bei Säuglingen aber soll der Blutzuckergehalt sogar schon normalerweise höher (0,12 Proz.) sein (Cobliner), während er nach den Untersuchungen einer größeren Reihe von Autoren (Goetzky, Hüßler, Niemann, Bing und Windelöw, Heller, Mogwitz und ganz neuen Datums Frank und Mehlhorn) nicht von dem Erwachsener abweicht; Cobliners Werte standen offenbar noch unter dem Einfluß der letzten Nahrungsaufnahme. Bei Neugeborenen beträgt nach Goetzky der Blutzuckergehalt weniger (0,085 Proz.), nach Sedgwick und Ziegler dagegen ist er der gleiche wie bei Erwachsenen.*)

Die quantitative Verteilung des Zuckers auf die einzelnen Blutbestandteile ist noch eine strittige Frage. Nach Michaelis und Rona enthalten außer dem Plasma auch die Blutkörperchen Traubenzucker — es sind aber noch andere reduzierende und z. T. polarisierende, nicht zuckerhaltige Stoffe vorhanden (Bang), die sich natürlich auch an der Reduktion und z. T. an der Polarisation beteiligen, was bei Bestimmung der Blutzuckerwerte berücksichtigt werden muß (Stepp, Høst-Hatlehöl). Ein Teil des Plasmazuckers ist wahrscheinlich in kolloidalem Zustande vorhanden (Rusznyak).

Über die Permeabilität der roten Blutkörperchen weichen jedoch die Beobachtungen der verschiedenen Autoren, zum Teil bis zu völligem Widerspruch, voneinander ab. Nach Michaelis und Rona steigt bei Hunden im hyperglykämischen Stadium der Zuckerspiegel auch in den Formelementen, ohne aber die Höhe des Plasmagehaltes zu erreichen. Kozawa findet die Körperchen von Hunden und Affen für Pentosen und Hexosen durchlässig; die Permeabilität für Hexosen steigt in der Reihenfolge Lävulose, Glukose, Sorbose, Galaktose, Mannose, Xylose, Arabinose. Nach Masing nehmen die Erythrocyten von Rind und Hund etwas Traubenzucker auf, wahrscheinlich durch Diosmose (was also der Diffusion eines lipoidähnlichen Stoffes durch die Plasmahaut ins Zellinnere gleichkäme), wobei die Durchlässigkeit bei den Einzeltieren wechselt. Die Körperchen von Gans, Kaninchen, Schwein, Hammel. Meerschweinchen, Pferd, Ziege sind impermeabel.

---

*) Verfütterung vergleichbarer Mengen Kohlenhydrate verursacht bei Kaninchen Hyperglykämie in steigender Reihenfolge: Dextrin, Dextrin-Maltose, Glukose, mit der Gabe zunehmend und den Höhepunkt nach 1 Stunde erreichend (Jones).

Ebenso ist es im menschlichen Blut; selbst analytisch vorher ganz zuckerfreie Körperchen enthalten bei Hyperglykämie Zucker (Rona-Döblin); sie müssen demnach für ihn, wenn auch nur in beschränktem Maße, durchlässig sein, nach Masing durch Diosmose, bis 60 bis 70 Proz. der Plasmakonzentration erreicht sind; und da der Traubenzucker nur langsam eindringt, werden bei den schnellen Änderungen des Plasmaspiegels bei Belastungsversuchen die Körperchen daher zuweilen zuckerreicher, zuweilen zuckerärmer sein als das Plasma (Bönniger); nach Beobachtungen dieses Autors tritt in menschlicher isotonischer Traubenzuckerlösung (5,2 Proz.) Hämolyse (das sinnfälligste physikalisch-chemische Zeichen der Permeabilität) bei Zimmertemperatur nach 24 Stunden, bei Körperwärme schon nach 1 Stunde ein. Außerdem kann die ständige, wenn auch geringe Glykolyse innerhalb der Blutkörperchen bei geringem Zufluß, etwa aus wenig zuckerhaltigem Plasma, zur Zuckerverarmung der Körperchen führen; weiterhin wechselt die Permeabilität individuell — so sind vielleicht die unterschiedlichen Ergebnisse zu erklären. Nach den Untersuchungen von Michaelis und Rona, Rona und Takahashi, Hollinger, Frank, A. Loeb, Rolly und Oppermann, Hagedorn, sind jedenfalls z. T. Blutkörperchen und Plasma mehr weniger gleichmäßig beteiligt, z. T. fast nur das Plasma; so ändert sich der Gehalt z. B. bei der alimentären sowie der pankreasdiabetischen und Adrenalinhyperglykämie fast nur im Plasma, in den Erythrocyten bleibt er nahezu konstant (Höber). Nach Tachaus Untersuchungen über die Beziehungen zur Nahrungsaufnahme ist er im nüchternen Zustande im Gesamtblut und Plasma der gleiche; nach Kohlenhydratzufuhr geht der Anstieg im Plasma schneller als in den Körperchen vor sich; da aber dann der Plasmagehalt wieder sinkt, tritt ein Gleichgewicht zwischen Körperchen und Plasma ein, und der Körperchengehalt an Zucker kann dann sogar den des Plasmas übertreffen.

Ist Purjésc der Ansicht, daß mindestens der größere Teil des Blutzuckers sich im Plasma findet und nur der kleinere in den Erythrocyten, so kommen Lyttkens und Sandgren, Hamburger und Brinkman, sodann in neuester Zeit Falta und Richter-Quittner sowie Brinkman-van Dam zu dem überraschenden Ergebnis, daß der gesamte Zucker sich ausschließlich im Plasma findet, sowohl im normalen Zustande wie auch bei physiologischer Hyperglykämie (durch Zuckerzufuhr) und pathologischer Überschwemmung. Diese Befunde zeigen sich beim Menschen wie auch einer großen Reihe von Tieren (Pferden, Rindern, Hunden, Kaninchen, Fröschen). Auch bei Osmoseversuchen zeigen sich die normalen menschlichen Körperchen für Traubenzucker impermeabel. In einer kritischen Nacharbeitung der Falta-Richter-Quittnerschen Untersuchungen kommt neben anderen, schon oben genannten Autoren Ege zu dem Ergebnis, daß sich in den menschlichen Körperchen 50 bis 75 Proz. der Plasmazuckermenge finden, diese also für Traubenzucker permeabel sind, was wohl so zu erklären ist, daß der Traubenzucker teils an die Oberfläche der Formelemente adsorbiert ist, teils ganz langsam eindringt und in der Wasserphase der Blutkörperchen gelöst wird. Die Erythrocyten

von Frosch und Mensch werden nach Falta aber durchlässig, sobald sie einige Zeit mit gerinnendem Plasma in Berührung gewesen sind, was auch die üblichen Hemmungsmittel nicht hindern können, da sie die allerersten Phasen der Gerinnung nicht aufheben. Der erhebliche Widerspruch dieser Beobachtungen zu denen früherer Autoren beruht zum Teil sicherlich auf der geänderten Versuchsanordnung, bei der die Körperchen in keiner Weise geschädigt wurden, und auf der Trennung der Körperchen vom Plasma vor Eintritt der Gerinnung, was in den früheren Untersuchungen nicht beachtet worden war.

Wie erwähnt, steigt also nach Traubenzuckerzufuhr der Zuckerspiegel an; darüber sind sich alle Beobachter einig, nur Tachau meint, daß bei normal funktionierender Leber der Anstieg nicht eintritt. Bang dagegen beobachtet schon 15 Minuten nach Verfütterung eine zwar schwache, jedoch deutliche Steigerung bis auf 0,2 Proz., Nonnenbruch schon nach 22 Minuten bis auf 0,250 Proz., bei subcutaner Zufuhr schon nach 10 Minuten, die ihren Höhepunkt nach 1 bis $1^1/_2$ Stunden erreicht, dann kurze Zeit konstant bleibt und weiterhin rasch wieder zur Norm zurücksinkt (Bang). Bei Kaninchen steigt nach geringer Traubenzuckerzufuhr die Kurve in der ersten halben Stunde steil an, erreicht ihren Gipfel nach 1 Stunde und fällt im Verlaufe von $2^1/_2$ bis 4 Stunden langsam zur Norm (Boë). Bei Menschen beträgt nach oralen Gaben (100,0 nüchtern) die Zunahme nach 1 Stunde 36 Proz., am Ende der 2. Stunde sind z. T. noch + 11 Proz. nachzuweisen, z. T. ist die Norm wieder erreicht (Bing-Jakobsen). Rohdenburg, Bernhard und Krehbiel finden bei oralen Gaben (100,0) schwankende Blutzuckerwerte, z. T. höher, z. T. ebenso hoch wie der Anfangswert; das Maximum wird nach 2 Stunden erreicht. Nur bei benignen und malignen Tumoren ist 2 Stunden lang ein deutlicher Anstieg bemerkbar. Nonnenbruch und Szyszka finden bei einem Lebercarcinom schon einen Maximalwert von 0,37 Proz. Bei rektaler Zufuhr ist der Gipfel (0,05 bis 0,06 Proz. höher) nach 80 Minuten erreicht (Tallerman). Dieses schnelle Verschwinden des Zuckers aus dem Blute kann nur die Folge einer bedeutenden Anregung und Steigerung der Stoffwechselvorgänge durch die Infusionen sein (Büdingen); mit dieser Erklärung stimmt gut die Tatsache, daß bei Hungertieren mit ihren verlangsamten Stoffwechselvorgängen der Rückgang viel langsamer (erst nach 5 Stunden) als bei normalen (nach 2 Stunden) eintritt (Lusk und Riche), da eben die Hungerleber viel weniger zur Glykogenbildung bereit ist — eine an Diabetes erinnernde Ernährungsstörung. Auf eine zweite Zufuhr erfolgt dann bei Hungerkaninchen ein geringerer Anstieg als bei der ersten.

Bei intravenöser Injektion erfolgt Steigerung bis zum Maximum, das aber merkwürdigerweise erst nach 2 bis 5 Minuten erreicht wird, während unmittelbar nach der Zufuhr einer 16 bis 40proz. Lösung sich nur $^1/_4$ bis $^1/_3$ der theoretischen Menge im Blut finden (v. Brasol); nach einer halben Stunde erfolgt rascher Abfall, bisweilen bis zu hypoglykämischen Werten. Nonnenbruch und Szyszka können in einer neuen Beobachtungsreihe diese älteren Angaben bestätigen. Die höchsten Werte werden bei

schneller Injektion erzielt (Bang). Bei fortgesetzter Zufuhr (bis zu 23 Minuten) bleibt der nach dem ersten Anstieg erreichte Wert unverändert bestehen, der weiterhin zugeführte Zucker verschwindet sofort aus dem Blute (Bang, Christoffel). Diese Ergebnisse der Tierversuche werden durch Thannhauser und Pfitzer beim Menschen bestätigt; bei Gesunden fällt der Spiegel sogar schon nach 15 Minuten wieder zur Norm.

Bei der plötzlichen Überschwemmung des Organismus mit großen Zuckermengen, wie sie besonders auf parenteralem Wege stattfindet, kann der Anstieg das 2 bis 3fache des Normalwertes betragen (Michaelis und Rona). Schwab und Bing-Jakobsen finden den Anstieg bei Gesunden nicht in allen Fällen; er kann bei den verschiedenen Individuen verschieden stark sein.

In Abweichung von anderen Autoren (Büdingen) nehmen Bernstein und Falta eine „innere Hyperglykämie“ an, d. h. eine nach Traubenzuckerinfusionen eintretende Überflutung insbesondere der hepatopulmonalen Venenstrecke, also des rechten Herzens, mit Blutzucker, die im peripheren venösen System nicht nachweisbar sein soll. Der im Übermaß in der Blutbahn kreisende Zucker wird also nicht in großem Umfang in den Glykogenspeichern der Leber festgehalten, die Gewebe und Organe jenseits der Leber, insbesondere die Lungen, müssen daher dieser „inneren Hyperglykämie“ in hohem Grade gewachsen sein, indem sie den Zucker an sich reißen und verarbeiten und so das Blut von dem Überschuß an Zucker befreien. Diese Avidität der Zellen, nicht nur der Leber, sondern auch anderer Organe, zeigt, daß diese Zuckergier einen für die Regulation des Blutzuckergehaltes außerordentlich wichtigen Faktor darstellt. In einer vor kurzem erschienenen Abhandlung konnte Nonnenbruch diese Faltasche Lehre nicht in der erwarteten Weise stützen; bei gleichzeitiger Entnahme von Kaninchenblut aus Ohrvene und rechtem Herzen war bei alimentärer Hyperglykämie der Zuckergehalt des Herzblutes nur wenig höher als der der Peripherie; nur bei hohen absoluten Werten (0,2 Proz. — normal 0,08 bis 0,13 Proz. für Kaninchen) war der Unterschied etwas größer; die maximale Differenz betrug aber auch hier nur 0,0235 Proz. Die Hyperglykämie im hepato-pulmonalen Gefäßgebiet ist also auch von einer solchen im peripheren Venenenblut begleitet. Übereinstimmung herrscht jedoch darin, daß eine Steigerung der Zuckerverarbeitungsfähigkeit der Gewebszellen sowie ein Anstieg des respiratorischen Gaswechsels regelmäßig eintritt — sehr wesentliche Momente für die Erkenntnis der therapeutischen Wirkungen. Dem gleichen Ziele steuern Thannhauser und Pfitzer mit ihrer Überlegung zu, daß Zucker mobilisierend auf die Leber wirkende Medikamente, wie Coffein, Strychnin, Adrenalin, wohl eine länger dauernde Hyperglykämie erzeugen, die der Ausdruck dafür ist, daß mehr Zucker im Blute kreist, als die Gewebe verbrauchen; der Zucker wird aber den Kohlenhydratlagern entnommen, diese werden also geleert anstatt bereichert, wie es durch Traubenzuckerinfusionen geschieht.

Bei den Blutzuckeruntersuchungen war bisher stets Ruhehaltung an-

genommen. Muskelarbeit dagegen setzt durch ihre gesteigerten Oxydationen den Zuckerspiegel (und damit auch eventuelle Glykosurie) bis auf 0,065 bis 0,09 Proz. (Weiland) herab, denn die Muskeltätigkeit erfolgt auf Kosten des während der Hyperglykämie disponiblen N-freien Materials (Grober); der Abfall ist in der 4. Stunde nach der Arbeit am stärksten (Bürger), tritt aber nicht gesetzmäßig ein (Lichtwitz); bisweilen geht ihm eine rasch vorübergehende Hyperglykämie voraus (Bürger, Brösamlen und Sterkel, Lillie). Bürger konnte in Reihenuntersuchungen im Jahre 1916 bei stoffwechselgesunden Menschen zeigen, daß bei einer Arbeitszeit von 2 Stunden und einer Leistung von etwa 24 000 kgm der Blutzucker im Mittel um 28 Proz. des Ruhewertes sinkt, daß diese Hypoglykämie die Arbeitszeit um Stunden überdauert und ihr oft eine kurzdauernde Hyperglykämie vorausgeht. Übrigens findet sich bei dieser Arbeitsleistung auch eine auffallende Abnahme des relativen Plasmavolumens (cf. S. 648, Nonnenbruch und Szyszka), die auch auf Zuckerinjektionen nur einen geringen Anstieg zeigt; die vorausgehende Leistung hebt also die geschilderte Zuckerwirkung auf die Blutkonzentration wieder auf. Diese geringere Plasmaverdünnung bei Muskelarbeit ist auf die durch die Tätigkeit hervorgerufene Wasserverarmung des Blutes (infolge Säurequellung der Muskulatur) zu beziehen (Bürger und Hagemann). Bei Diabetikern dagegen findet sich, wenn auch das Verhältnis unbeständiger ist als bei Gesunden, im allgemeinen nur ein Anstieg, bisweilen aber auch ein Abfall; diese Hyperglykämie ist so zu deuten, daß die Muskelarbeit als Reiz wirkt, auf den die Leber des Diabetikers mit einer Überproduktion von Blutzucker antwortet (Grote, Lichtwitz, Brösamlen und Sterkel). Eine kürzlich veröffentlichte, umfassende Arbeit Bürgers über das wichtige Verhalten des Blutzuckerspiegels Diabetischer bei Muskelarbeit klärt die Widersprüche der früheren Untersucher und gibt uns neue, sehr wesentliche Gesichtspunkte: die Schwankungen des Plasmazuckers in Richtung einer Hyperglykämie nach körperlicher Anstrengung sind erheblich größer als bei Gesunden; ein solcher Anstieg konnte nach den bisherigen Erfahrungen allein bei Diabetes festgestellt werden, er ist also für diese Stoffwechselerkrankung pathognomonisch und so ein neues, bisher wenig beachtetes Symptom. Das Auftreten und die Stärke dieser Arbeitshyperglykämie ist abhängig von mehreren Faktoren, wie Glykogenbestand der Leber, Charakter des Diabetes, Erregbarkeit des Nervensystems. Die Ursache dieser auffallenden Steigerung des Spiegels ist in schlechter Glykogenfixation bzw. abnorm leichter Glykogenolyse zu suchen. Mit diesen Befunden stimmt überein, daß bei diätetisch vorbehandelten Diabetikern sich kein Anstieg, sondern ein starker Abfall des Blutzuckers unter dem Einfluß körperlicher Arbeit findet; denn diese Gruppe von Zuckerkranken verfügt über einen geringeren Glykogenvorrat in der Leber und hat daher keine zur Kompensation der von der Muskulatur verbrauchten Zuckermenge ausreichenden Depots zur Verfügung. Die Störungen im Zuckerverbrauch spielen hier nur eine untergeordnete Rolle.

Gesunde im Hochgebirge zeigen den gleichen Blutzuckerwert wie

in der Ebene, ebenso chirurgisch und innerlich Kranke, besonders solche mit Störungen der inneren Sekretion. Besonnung im Hochgebirge und ähnliche Faktoren ändern deutlich den Blutzucker mit der Tendenz, daß hohe Werte sinken, hypoglykämische und normale ansteigen. Als wirksam ist die ultraviolette Strahlenkomponente anzusehen (Frenkel-Tissot). Äußerliche Erwärmung senkt den Blutzuckerspiegel ebenso wie Muskelarbeit (Grober, Bürger), dagegen steigt er bei Erhöhung der Körpertemperatur und bei Fieber (Senator, Silberstein, Bierry-Fandard); jedoch scheint der wesentliche Grund nicht im Fieber, sondern in der Art und Schwere der Infektion zu liegen (Freund und Marchand); der Anstieg kann dann bis auf 0,18 bis 0,2 Proz. und höher gehen, denn die Leber hat im Fieber die Fähigkeit verloren, den Zucker als Glykogen aufzustapeln; tritt also bei Gabe von z. B. 100,0 Traubenzucker im Fieber alimentäre Hyperglykämie auf, so ist sie als Zeichen einer Störung im Zuckerstoffwechsel anzusehen, auch wenn jede Glykosurie fehlt (Tachau). Ebenso ist die Ursache der Hyperglykämie bei Nierenerkrankungen nicht in Nierenschädigung oder Funktionsausfall zu suchen, sondern der Blutzuckerregulationsvorgang ist ohne direkte Abhängigkeit von der Niere in dem Sinne gestört, daß es noch zur Zuckerabgabe ins Blut kommt, wenn die normale Zuckerschwelle nach oben schon überschritten ist (Neubauer). Weiland und Tachau bestätigen die meist persistierende Hyperglykämie bei chronischer Nephritis mit Blutdruckerhöhung, ohne daß aber die Hyperglykämie mit dem Blutdruck zusammenhängt (Lichtwitz); spritzt man hier Traubenzucker direkt in die Blutbahn, so ergibt sich das gleiche Bild wie beim Normalen: nach steilem Anstieg geht die Kurve in etwa 15 Minuten auf den — natürlich erhöhten — Ausgangswert zurück (Thannhauser und Pfitzer). In Äthernarkose findet sich geringer Anstieg des Blutzuckers, nach schwerster Gehirnerschütterung keine Hyperglykämie (Chantraine).

Auch bei Leberkranken bleibt der Spiegel, schon bei alimentären Zuckergaben, stundenlang erhöht, ohne daß es zu länger dauernder Glykosurie kommt; die kranke Leber arbeitet eben nicht so prompt wie die gesunde; weshalb aber dabei keine Glykosurie auftritt; ist noch nicht geklärt (Tachau). Bei der Nephritis chronica glauben Thannhauser und Pfitzer nicht an eine „größere Dichtigkeit" des Nierenfilters, die die Glykosurie verhindert, sondern die stark veränderte Niere dürfte bis zu einem gewissen Grade die Fähigkeit verloren haben, aus einem zuckerreichen Blut einen zuckerhaltigen Harn zu sezernieren. Auch bei Diabetes findet sich ja verlangsamte, allerdings mit steigender Schwere der Erkrankung zunehmende, in den schwersten Fällen quantitative Ausscheidung.

Interessante Befunde bietet die Blutzuckerkurve milzloser Kaninchen: Der Spiegel ist etwas niedriger als bei normalen; intravenöse Traubenzuckerinjektion verursacht eine deutliche, länger dauernde Hyperglykämie, die bei subkutaner Zufuhr infolge der langsameren Resorption nicht so deutlich ist (Milzextraktinjektionen rufen eine Glykogenabnahme der Leber und infolge dieser Zuckermobilisierung eine leichte Hyperglykämie, aber keine Glykosurie hervor) (Togawa).

Im weiteren Verlauf des physiologischen Geschehens durchströmt dann das zuckerreiche Blut die Leber, die Hauptbildungs- und -ablagerungsstätte des Glykogens. Das aus der Leber ausfließende Blut ist zuckerärmer, Zucker wird also in der Leber zurückgehalten, wo er als Glykogen, ein hochmolekulares Dextroseanhydrid, abgelagert wird. F. Voit hält nur Dextrose, Fruktose und Galaktose für „echte" Glykogenbildner, und zwar werden die beiden letztgenannten erst in Dextrose übergeführt; denn z. B. dreht auch das aus Lävulose gebildete Glykogen rechts, Lävulose muß also in Dextrose umgewandelt worden sein (Pflüger). Murschhauser dagegen sieht als die häufigsten Glykogenbildner Dextrose, Lävulose und Rohrzucker an, Galaktose (und Milchzucker) nur in geringerem Maße, während Ishimori wie auch Pflüger Glykogenbildung aus Rohrzucker nicht beobachten können. Barrenscheen hält ebenfalls nur Traubenzucker und Fruchtzucker für direkte Glykogenbildner.

Außer in der Leber findet sich Glykogen besonders in der Muskulatur als Kraftreserve abgelagert, ebenso im Herzmuskel in der Gesamtheit seiner Fasern bei Mensch und Tieren, unabhängig von der natürlichen Nahrungsaufnahme (Berblinger).

Die Leber kann unter Umständen den Zucker auch als solchen in konzentrierterer Lösung, als sie im Blut vorhanden ist, aufspeichern (Bang); da die von Freund und Popper bei Hungerhunden beobachtete Glykogenbildung zu gering im Verhältnis zur eingeführten Zuckermenge erscheint und außer der Leber nur noch die Muskulatur (in unbedeutendem Maße) freien Zucker aufzuspeichern vermag, glaubt Bang weitere, unbekannte Kohlenhydratdepots im Organismus annehmen zu müssen, die den größten Teil des zugeführten Zuckers aufnehmen und so als Schutzvorrichtung dienen, da eine wesentliche Vergrößerung des Blutzuckergehaltes schon wegen des osmotischen Druckes keineswegs als gleichgültig zu betrachten ist. Bang hatte aber nicht den Herzmuskel auf seinen Glykogengehalt untersucht und daher eine wichtige Ablagerungsstätte nicht mit in Rechnung stellen können; weiterhin hat er den Anstieg des respiratorischen Quotienten nicht beachtet, der auch die Bangsche Hypothese als unnötig und unwahrscheinlich erscheinen läßt.

Bei Vergleich der Stärke der Glykogenbildung nach den verschiedenen Zufuhrarten fand Rosenfeld, daß nach der Fütterung an Hunde ein Leberglykogenansatz von 22 Proz. der gegebenen Traubenzuckermenge eintritt, der auch nach 16 Stunden noch vorhanden ist; bei intravenöser Zufuhr werden nur bis höchstens 15 Proz. (nach Popielski 14 bis 20 Proz.) angesetzt, die schon nach 10 Stunden bis auf geringe Mengen wieder zurückgegangen sind. Direkte Zufuhr von Pfortaderästen aus wirkt günstiger als solche von Körpervenen her, und bei Zusatz von Pankreasextrakten zur Zuckerlösung ist die Glykogenbildung besonders reichlich (Freund und Popper). In Übereinstimmung mit Rosenfeld hat Ishimori beobachtet, daß die Glykogenanreicherung unmittelbar im Anschluß an die $1^1/_2$ bis 2stündige intravenöse Infusion am besten entwickelt ist, also prompt erfolgt, jedoch nach 24 Stunden wieder geschwunden ist. Külz fand deutliche Glykogenbildung nicht unter 4 Stunden, Bang bei

Hungertieren erst nach 10 Stunden, wie ja bei diesen auch die Hyperglykämie aus den erörterten Gründen sehr verzögert eintritt.

Dieser geschilderte, auffallend geringe Glykogenansatz bei der für den Körper doch am leichtesten zu verarbeitenden Darbietung des am besten zu verwertenden Zuckers wird erklärlich, wenn man bedenkt, daß ein Teil des Zuckers durch die Nieren verloren geht und ein anderer sich in der Gewebslymphe verbreitet, also zunächst gar nicht zur Leber und somit zur Verarbeitung gelangen kann; dieser Anteil findet sich nicht einmal in der Muskulatur, wird also auch dort nicht nutzbar gemacht.

Die Fähigkeit der Leber, den vom Darm oder parenteral zugeführten Zucker überhaupt festzuhalten, hat aber ihre Grenzen. Ist nun die momentan zugeführte Zuckermenge zu groß, so sind die Blutcapillaren als Abzugswege nicht mehr imstande, sie zu bewältigen; es kommt daher notgedrungen zum Übertritt in die Lymphbahnen sowie direkt in den großen Kreislauf unter Umgehung der Leber — und in der Folge zur alimentären Glykämie und Glykosuria e saccharo.

Die Assimilationsgrenze (Hofmeister) liegt für den Menschen bei subcutaner Zufuhr bei 60,0 (Voit), bei intravenöser bei 19,0 bis 21,0 (Thannhauser und Pfitzer). Eine genaue Festlegung des Schwellenwertes, nach dessen Überschreiten Glykosurie auftritt, ist aber deshalb nicht möglich, weil er bei den verschiedenen Menschen verschieden hoch liegt; bei dem gleichen Individuum jedoch bleibt die Assimilationsfähigkeit für Traubenzucker unter gleichen Umständen wahrscheinlich stets gleich groß (Grober), durch Lebens-(Ernährungs-)bedingungen kann sie gesteigert oder vermindert werden (Pflüger). Der Schwellenwert schwankt bei den verschiedenen Individuen zwischen etwa 0,09 bis 0,19 Proz. [bei Diabetes 0,14 bis 0,17 Proz.] (Faber und Norgaard). Aus leicht nach Zuckergenuß auftretender Glykosurie darf daher noch nicht auf eine pathologische Herabsetzung des Schwellenwertes geschlossen werden. Bei zur alimentären Glykosurie neigenden Individuen nimmt die Toleranz in der Reihenfolge: Galaktose, Dextrose, Rohrzucker, Laktose, Lävulose zu; ebenso auch bei Diabetikern (Strauß).

Bei den verschiedenen Tierarten liegt die Assimilationsgrenze verschieden hoch — sie ist beim Hunde schwer, beim Kaninchen leicht zu erreichen; die Toleranz steigt beim Kaninchen in der Reihenfolge Rohrzucker, Lävulose, Glukose, Maltose und Dextrine; diese sind fast unbegrenzt assimilierbar; Mischungen von Maltose und Glukose mit Dextrinen sind hochassimilierbar, solche von Rohrzucker mit Dextrinen am wenigsten (Mendel und Jones); außer den artspezifischen Unterschieden müssen dabei noch die wechselnden Begleitumstände des einzelnen Falles in Betracht gezogen werden, wie Geschwindigkeit der Zufuhr und Resorption, verschiedener Zustand des Organismus, der Organe und der Umgebung (Zanda). Weiterhin sinkt die Glykosurie bei gesunden wie pankreasdiabetischen Hunden — und ebenso Menschen — bei hoher Außentemperatur (30°) und steigt bei niedriger (10° bis 8° und weniger), während die Toleranz unter den gleichen Schwankungen in umgekehrtem

Maße zwecks Erhaltung der Eigenwärme größer oder geringer wird (Lüthje). Die Zuckerzunahme selbst beeinflußt die Ausscheidung in unverhältnismäßig geringem Grade (Thannhauser und Pfitzer), auch bei Diabetes besteht kein Parallelismus (Rolly und Oppermann), nach den Bürgerschen ausgedehnten Untersuchungsreihen sogar eine weitgehende Unabhängigkeit vom Plasmazuckergehalt; auch nach der erwähnten Arbeitsleistung kann trotz starker Steigerung der Blutzuckerkurve der Harn zuckerfrei gefunden werden; diese „aglykosurische Arbeitshyperglykämie" findet ihre beste Erklärung in der Annahme einer Nierendichtung, die infolge der starken Glykogenverarmung durch überstürzte Mobilisation und weitgehende Entleerung der Leberdepots durch nervösen Reiz hervorgerufen wird; konstante Beziehungen zwischen Zuckerspiegel und Zuckerausscheidung bestehen also überhaupt nicht (Tachau), denn der Schwellenwert steigt stärker an als der Spiegel (Chabanier und Lebert). Die Glykosurie überdauert die Glykämie oft um viele Stunden (Nonnenbruch und Szyszka). Vielleicht ist das Konzentrationsgefälle, das einen Glykosurie auslösenden Reiz für die Niere darstellt, verantwortlich zu machen (Bang).

Augenblicklich nach der Injektion beginnt die Niere mit der Ausscheidung (Pavy und Godden). Kurz danach findet sich auch der meiste Zucker im Urin (Bang).

Ausschlaggebend für die Entstehung der Glykosurie, die individuell stets gleich groß zu bleiben scheint, ist aber nicht, wie man vermuten könnte, die Hyperglykämie, sondern eine Hyperglukoplasmie, der zufolge die physiologisch für freie Dextrose impermeable Glomerulusmembran für diese durchlässig wird (Hamburger und Brinkman); jedoch ist auch diese Durchlässigkeit individuell verschieden (Róth). Diese Permeabilitätsänderungen sind durch osmotische Wirkungen der Zuckerlösungen bedingt (Wilenko); durch eine Funktionsstörung im Epithel, besonders der Tubuli, und nicht etwa durch eine Steigerung oder Insuffizienz der Nierentätigkeit (Ferrannini), wenn auch auf anfängliche Steigerung dann ein Nachlassen der Durchlässigkeit zu folgen pflegt.

Von allen untersuchten Hexosen und Pentosen wird überhaupt nur die Dextrose völlig von der Niere zurückgehalten, d-Galatose, d-Xylose, l-Xylose, d-Ribose zum Teil, Fruktose, Mannose, Arabinose, Laktose gehen völlig durch; die Ursache hierfür aber kann nicht allein auf der Form der CHO.CH(OH)-Gruppe oder einer größeren Atomgruppe beruhen, sondern muß in der ganzen Molekularstruktur begründet sein (Hamburger).

Tritt also alimentäre Glykosurie auf, so ist sie, besonders in Hinsicht auf die Bangschen Untersuchungen, nicht als Folge passiver Durchlässigkeit anzusehen, sondern analog der Phlorrhizinwirkung hervorgerufen. Sie mag ja im Einzelfall völlig harmlos sein, doch können auch die ersten Anfänge des Diabetes vorliegen; offenbar hat sie sehr verschiedene Bedeutung, wie sie sich auch in ganz wechselnden Formen zeigt (Krehl).

So gibt es eine familiäre, hereditäre, renale Glykosurie, die ganz unschuldig ist, weitgehende Unabhängigkeit von der Nahrungsaufnahme auf-

weist, im allgemeinen unverändert bleibt, mit dem echten Diabetes nichts zu tun hat; der Blutzuckerwert ist normal; sie beruht auf großer Zuckerdurchlässigkeit der Glomerulusschlingen (Brugsch und Dresel).

Der renale Diabetes (renale Glykosurie) beruht nach Paullin auf abnormer Durchlässigkeit der Niere für Zucker bei normalem Spiegel und normaler Ausnützung der Kohlenhydrate; Chabanier und Lebert führen ihn darauf zurück, daß der Schwellenwert nicht, wie es normalerweise der Fall ist, schnell mit dem Anstieg des Blutzuckers zunimmt (und nicht darauf, daß ein konstanter, abnorm niedriger Schwellenwert vorhanden ist). Die Glykosurie ist weitgehend von der Nahrungsaufnahme unabhängig, die Symptome des Diabetes fehlen gänzlich; exakte Diagnose ist nur durch Blutzuckerbestimmungen möglich. Eine größere Zahl von Fällen von „leichtem Diabetes" dürfte sich als diese harmlose Glykosurie entpuppen. — Alexander berichtet über 5 Fälle von Pilzvergiftungen (Amanita muscaria und Agaricus campestris), bei denen dieses Symptom besonders auffällig war.

Ob physiologisch sich Traubenzucker im Urin findet, erscheint zweifelhaft; es könnte sich nur um einen Gehalt unter 0,01 Proz. handeln (Oppler).

Als weitere Momente der Zuckerverarbeitung treten die Glykolyse und die direkte Verbrennung des zugeführten Zuckers auf.

Die glykolytischen Eigenschaften des Blutes spielen sicherlich eine Rolle bei der Überwindung der Hyperglykämie, wenn auch die Zuckerzerstörung im Blute nur einen kleinen Teil der allgemeinen Glykolyse darstellt, die eine notwendige Funktion aller Zellen sein muß (Lichtwitz). Sie ist an die intakten Formelemente geknüpft, und zwar sind Erythrocyten und Leukocyten in gleich starkem Maße beteiligt (Rona und Arnheim). Doch handelt es sich nicht etwa um einen einfachen Oxydationsvorgang, wogegen schon die ausgesprochene Glykolyse in einer reinen H-Atmosphäre spricht (Rona und Döblin), sondern der Zuckerabbau geht unter der Wirkung einer Kette von Fermenten stufenweise unter Bildung von Milchsäure vor sich (Lichtwitz). Edelmann fand Glykolyse sogar, wenn auch abgeschwächt, im lackfarbenen Blut. Sie ist in vitro überhaupt am intensivsten in den ersten 6 Stunden nach Blutentnahme, nach 24 Stunden sind kaum noch Spuren von Zucker im Blut vorhanden.

Der Umfang der Glykolyse im Blut steht in gesetzmäßigem Zusammenhang mit dem Zuckergehalt der Erythrocyten und ist im wesentlichen von deren Durchlässigkeit abhängig; starke Glykolyse findet sich also in Blutarten mit stark zuckerhaltigen Körperchen (Ad. Loeb)*).

Der mehrfach schon erwähnte respiratorische Quotient steigt, gemessen an der CO_2-Abgabe, bei Traubenzuckerzufuhr streng proportional der Gabe, bei 150,0 ist die maximale Steigerung der CO_2-Ausscheidung erreicht; sie erhöht sich auch bei noch größeren Gaben nicht weiter (Gigon, Johansson); die stündliche Ausscheidungsgröße für CO_2 ist bei Traubenzucker und ebenso bei Milchzucker niedriger als bei Rohrzucker und Frucht-

*) Auch in den Muskeln findet sich ein glykolytisches Ferment (Gigon-Massini).

zucker, bei denen sie maximal 35,0 beträgt. Der Verlauf der N-Ausscheidung bleibt von einmaliger oder dauernder gleichmäßiger Traubenzuckerzufuhr unbeeinflußt (Johannsson). Eine zweite Gabe beeinflußt den Gaswechsel bedeutend stärker als die erste (Löffler), ebenso wächst der Quotient bei Infusionen durch Verarbeitung des Zuckers in den Glykogenspeichern und Körperzellen, besonders den Herzmuskelfasern (Büdingen). Anders beim Diabetes: bei intravenöser Zuckerinjektion kommt es nicht, wie bei Gesunden, zu einem Anstieg des Quotienten, sondern zur Glykosurie; denn die Fähigkeit der Körperzellen, den Zucker weiter zu verarbeiten, ist hier primär gestört — daneben kann auch eine Steigerung der Zuckerproduktion bestehen (Bernstein und Falta).

Aus diesen Erörterungen über die physiologische Ausnutzung zugeführten Zuckers geht also hervor, daß der menschliche Organismus fähig ist, bei Überflutung mit Zucker, sei es auf natürlichem Wege oder bei parenteralen Gaben, den Zuckerüberschuß aus dem Blute heraus zu schaffen und damit einer Vergeudung vorzubeugen; der Anstieg des respiratorischen Quotienten zeigt dabei, daß die Verarbeitung des aufgenommenen Zuckers nicht nur in der Aufspeicherung von Glykogen, sondern auch in gesteigerter Verbrennung von Zucker besteht — ein Moment größter Wichtigkeit für die Regulation des Blutzuckerspiegels.

Die experimentellen Wirkungen der Traubenzuckerinfusion geben der Fermentforschung keine Aufschlüsse von weittragender Bedeutung. Wird Dextrose als Antigen verwandt, so findet sich nur eine mehr oder weniger starke Steigerung der physiologischen diastatischen Eigenschaften des Blutserums (Kumagai); die Blutdiastase wird wahrscheinlich in der Leber gebildet (Fujimoto); der Gehalt des Blutes an Diastase schwankt schon bei Gesunden stark; auch bei Diabetes scheint kein direkter Zusammenhang zwischen Blutzuckerhöhe und den diastatischen Vorgängen zu bestehen (Lewis und Mason). Abderhalden und Bassani beobachten sogar im allgemeinen bei Kaninchen und Hunden keine Änderung des Serumcharakters; nur in 2 von 24 systematischen Untersuchungen finden sie eine geringe Drehung des Glukose-Serumgemisches mit Traubenzucker gespritzter Tiere von 0,30° auf 0,27° und von 0,40° auf 0,32°; die Ursache dieser auffallenden Veränderung des Verhaltens ist jedoch nicht aufgeklärt. Ebenso verändert Diabetikerserum weder zugesetzten Traubenzucker noch überhaupt Monosaccharide.

Weitere Umwandlungen des Traubenzuckers durch fermentative Vorgänge bis zum Milchzucker werden eingehender beim Rohrzucker erörtert werden (vgl. S. 668); sie wurden ja mittels Rohrzuckersera studiert.

Invertase-Injektion läßt die sonst bei intraperitonealer Einverleibung des Traubenzuckers auftretende starke Glykosurie gänzlich oder bis auf Spuren verschwinden (La Franca).

Von weitaus größerer Bedeutung für Klinik und Therapie erweist sich das Studium der Wirkungen auf die Versuchstiere. In Übereinstimmung mit den erwähnten Ergebnissen Christoffels an Kaninchen bei der Feststellung der Schwellenwerte konnte Lucibelli tödliche Wirkungen schon bei subcutanen Gaben von 2,0 auf 100,0 Körpergewicht feststellen.

Albertoni ebenfalls bei 20,0—25,0 im ganzen, von Kóssa bei 1proz. Gaben bei Geflügel.

Intravenöse Injektion verursacht bei Hunden leichte Pulsbeschleunigung infolge Hemmung der zentralen Tonus der Vagi, weiterhin Blutdrucksteigerung um 15—20 mm Hg, die sich sofort zeigt und andauert, bis der Zuckerüberschuß aus dem Blute entfernt ist; mit der Menge des eingespritzten Zuckers wächst nicht die Steigerung, sondern ihre Dauer, da der Organismus dann längere Zeit braucht, um den normalen Spiegel wieder zu erreichen. Die Steigerung des Blutdrucks beruht wahrscheinlich auf einem vermehrten Einströmen von Flüssigkeit in den Kreislauf infolge der Gegenwart des Zuckers (Albertoni). Harley beobachtet sogar schwere Störungen in den nervösen Zentralorganen (Muskelzittern, Atembeschleunigung, Erbrechen, Pupillenverengerung, Salivation, allmählich Coma), findet im Blut neben dem normalen NH_3 noch Aceton, Acetessigsäure und Äthylalkohol — also eine dem Coma diabeticum sehr ähnliche Affektion: die Umprägung des Zuckers in Acetonkörper sieht der Autor als Heilversuch der Natur in Abwehr der schädigenden Zuckerwirkungen an. — Dieser schwerwiegende Befund ist jedoch von keiner anderen Seite auch nur in ähnlich ausgesprochener Weise beschrieben worden.

Die intraperitoneale Zufuhr ergibt gerade beim Traubenzucker von allen untersuchten Zuckerarten die geringste Reizung; im übrigen bisweilen heftige Schmerzen nach der Injektion. 5proz. Einspritzung verursacht beim Menschen keinerlei Reaktion, jedoch findet sich die Darmserosa stark injiziert (Schmidt-Meyer).

Sehr wichtige Befunde von weittragender therapeutischer Bedeutung ergeben die Untersuchungen am freischlagenden Herzen. Kaninchenherzen in Ringerlösung erfahren nach beginnendem Schwächerwerden der Kontraktionen eine kräftige Verstärkung derselben von 6—7 Stunden Dauer durch Zusatz von 0,1 Proz. Traubenzucker zur O-gesättigten Lösung (Locke). Diese zutagetretende Wirkung des Traubenzuckers ist jedoch keine im Sinne einer Erholung, sondern unter dem Dextroseeinfluß erweitern sich bei isosmotischen Lösungen die Gefäße, die Kreislaufsgeschwindigkeit nimmt zu, das Herz füllt sich viel leichter und ergiebiger mit Nährflüssigkeit bzw. Blut (Albertoni). Und zwar verbraucht der Muskel, insbesondere das Herz, bei der Arbeit Traubenzucker (J. Müller sowie Locke und Rosenheim), bei gesteigerter Arbeit auch in gesteigerter Menge (Rohde); außer ihm werden aber noch fett- und eiweißhaltige „Reservestoffe“ verbraucht, d. h. im Körper zwar schon fixiertes, aber noch nicht verarbeitetes Nahrungsmaterial; die Dextrose ist daher nicht die einzige Quelle der Muskelkraft (Rohde). Das normale Hundeherz verbraucht bei 1—$1^1/_2$stündiger Durchströmung mit O-haltigem, körperwarmem, mit 0,3—0,7 Proz. Traubenzucker versetztem Blut durchschnittlich 4 mg Dextrose für Stunde und g Herzmuskel (Knowlton und Starling); nach den Untersuchungen von Camis verhält sich das Kaninchenherz ebenso, Katzen- und Fuchsenherz aber verwertet selbst bei größerer Arbeitsleistung Traubenzucker nicht, und der Glykogengehalt des Katzenherzens ist dann verringert; Camis glaubt, diese auffallenden Unter-

schiede durch die voneinander abweichenden Ernährungsweise der Pflanzen- und Fleischfresser erklären zu können: denn jene finden die Quelle ihrer Muskelkraft im zirkulierenden Zucker, der aus den Nahrungsstoffen oder vom Abbau anderer Kohlenhydrate herstammt, während diese gewöhnlich Zucker direkt nicht vorfinden, sondern ihre Kraftquelle nur im Glykogen suchen müssen, das sie aus den Eiweißstoffen ihrer Nahrung hergestellt haben. Vielleicht hängt die Ursache aber mit dem zuerst erfolgenden Verbrauch der „Reservestoffe" vor dem des zugeführten Traubenzuckers zusamen (Rohde).*)

Außer Traubenzucker kann ein in Tyrodescher Lösung arbeitendes Kaninchenherz noch Galaktose und Mannose verarbeiten, Lävulose und Disaccharide dagegen nicht; es verhält sich in dieser Hinsicht also ähnlich wie isolierter Kaninchendarm, der nur Traubenzucker und Mannose unter Auslösung kräftiger peristaltischer Bewegungen verarbeitet (Neukirch und Rona). Von der Konzentration der Durchströmungsflüssigkeit ist der Zuckerverbrauch des Herzens ganz unabhängig; er ist aber in Tyrodescher Lösung wesentlich größer als in Lockescher (2,8 mg gegen 1,2 mg für g und Stunde); der Unterschied beruht auf der verschiedenen Reaktion der Lösungen, die Lockesche Lösung ist saurer und das glykolytische Ferment ist schon kleinen Reaktionsänderungen gegenüber sehr empfindlich (Rona-Wilenko). Fermentative Prozesse spielen bei dem Zuckerverbrauch am Ringerherzen keine Rolle (Locke und Rosenheim).

Der Stoffwechsel wird durch nicht zu große Gaben günstig beeinflußt, die Assimilation von Nahrungsfett und -eiweiß gesteigert, die N-Ausscheidung durch die Nieren verringert (Wereschtschagin und Nosenko); Anhäufung von Zucker dagegen erzeugt diabetesähnliche Stoffwechselstörungen. So verstärken 7,0 pro kg, einem Hunde subcutan gegeben, den N-Stoffwechsel und fördern die NH_3-Ausscheidung — wahrscheinlich als Folge von Säurevergiftung (von Kóssa, Scott, Ornstein, Underhill-Closson). Große Mengen Traubenzucker (oder Rohrzucker), etwa 100,0 in konz. Lösung, jedoch setzen die Magensaftsekretion erheblich herab und verzögern die Magenentleerung; kleine Mengen (10,0) sind ohne nachweisbaren Einfluß (Miller, Bergeim, Rehfuß, Hawk).

Die Diurese kann beim Hunde durch intravenöse Zufuhr bis zur stärksten Polyurie — das 40fache der normalen Sekretion — gesteigert werden; gleichzeitig tritt Azoturie auf (Albertoni, Richet und Moutard-Martin); bei Kaninchen wird der Gipfel nach etwa 10 Minuten erreicht, die Diurese beträgt dann mindestens die Höhe der überhaupt zugeführten Flüssigkeit (Arrous); es ist jedoch, besonders auch beim Menschen, keine „wahre" Polyurie (Biedl und Krauß), denn eine Glykosurie oder Polyurie von längerer Dauer kann schon deshalb nicht eintreten, weil der Zuckerüberschuß rasch aus dem Blute verschwindet; Polyurie ist nach intra-

*) Überhaupt wird durch Traubenzuckergaben die Arbeit der Körpermuskulatur beim Lebenden erleichtert und die Muskulatur widerstandsfähiger gegen Ermüdung; schon 30,0 erhöhen nach 30—45 Min. die Arbeitsfähigkeit beträchtlich (Schumburg).

venöser Gabe auch nur 10 Minuten lang durch Ureterenkatheterismus zu beobachten.

Die Diurese beruht nicht auf dem zugeführten Lösungswasser, denn selbst 10fach gesteigerte Lösungswassermengen rufen keine bemerkenswerte Sekretionsvermehrung hervor, eine blutverdünnende Hydrämie tritt, wie schon erwähnt (Lipschitz), unmittelbar nach der Infusion ja stets auf, verursacht durch die von der Hyperglykämie hervorgerufene Wasserentziehung aus den Geweben (Starling). Die physiologische Ursache der Polyurie liegt auch nicht in einer Erregung des verlängerten Markes, wenn diese auch ähnliche Vorgänge hervorrufen kann, beruht auch nicht auf Blutdrucksteigerung, die z. B. beim Kaninchen fehlen kann — sondern sie ist verursacht durch die erwähnte Erweiterung der Nierengefäße und die Steigerung der Kreislaufsgeschwindigkeit, vor allem aber durch eine direkte Wirkung des Zuckers auf die sezernierende Tätigkeit der Nierenzellen.

Außer diesen Organwirkungen und Stoffwechseländerungen weist der Traubenzucker noch spezifische Eigenschaften mehr allgemeiner Natur auf; antibakterielle, antitoxische, gerinnungshemmende und -fördernde.

Stärkere Zuckerlösung, noch mehr aber die aus ihr entstehende Gärungsmilchsäure, wirken auf pathogene Keime abschwächend oder tötend. Ptomain- und Toxinbildung werden durch Traubenzucker verzögert oder verhindert; Fibrinausscheidung wird in vitro und im Gefäßsystem gehemmt (Kuhn). Zweifellos rufen die Infusionen antithrombosierende Eigenschaften im Blute hervor, die sicherlich auch noch in den ersten Stunden nach der Zufuhr zur Geltung kommen.

Hochkonzentrierte, etwa 20proz. Lösungen dagegen wirken gerade blutstillend, analog der hypertonischen NaCl-Infusion von den Veldens. Dieses Ergebnis wird durch eine Gewebsauslaugung mit gleichzeitiger Mobilisierung einer gerinnungsbefördernden Substanz hervorgerufen; diese beiden Momente verbessern die Blutgerinnungsfähigkeit; es kommt daher zu einer Hydrämie unter gleichzeitigem Anstieg des Gefrierpunktes des Blutes (von den Velden). Die Tierversuche sprechen für den gleichen Vorgang bei hypertonischer Traubenzuckerlösung (Schreiber); auch hier wird die Gerinnungsfähigkeit durch frei werdende Thrombokinase erhöht (Stühmer).

Fruchtzucker.

Die andere Rohrzuckerkomponente, die Lävulose, weist viele dem Traubenzucker verwandte Eigenschaften auf.

Im Pflanzenreich ist sie als Bestandteil zahlreicher Früchte sehr verbreitet — auch Rübenzucker enthält sie ja zu 50 Proz. —, im Tierreich weniger. Im Honig findet sie sich gemischt mit Traubenzucker, besonders in dem flüssigen Anteil (Lorand). Normalerweise findet sie sich weder im Körper noch im Harn; für ihr Verschwinden aus der täglichen Nahrung bleiben nur zwei Wege: die Verbrennung und die Umwandlung in Glykogen, die auf dem Umwege über Dextrosebildung stattfindet. Die dazu notwendige Umlagerung in Dextrose vollzieht sich schon in vitro durch Ein-

wirkung ganz verdünnter ätzalkalischer Lösungen; unter dem Einfluß der OH-Ionen stellt sich eine Gleichgewichtsreaktion zwischen Mannose, Glukose und Fruktose her (Lobry de Bruyn und van Eckenstein), was nur unter intermediärer Bildung der Enolform möglich sein kann; eigentliches Gleichgewicht tritt freilich niemals auf, weil gleichzeitig Umsetzung in eine oder mehrere störend wirkende Säuren stattfindet.

Schon das Stehenlassen traubenzuckerhaltigen, alkalischen Urins, am besten bei 37°, genügt zur Umwandlung von Dextrose in Lävulose, was aber nicht etwa zur Diagnose einer primären Lävulosurie verführen darf (Ritzema)!

Die Umwandlung in der Leber selbst geht sehr rasch vonstatten, vielleicht auch unter intermediärer Bildung der ihrer Doppelbindung wegen leicht angreifbaren Enolform (Isaac) — jedoch sind die Vorgänge im Tierkörper dabei noch völlig unbekannt. In manchen Fällen, z. B. bei der P-Vergiftung, ist die Glykogenbildung aus Lävulose sogar reichlicher als die aus Dextrose (Neubauer).

Auch der Diabetiker bildet Dextrose aus Lävulose, denn bei Fruchtzuckergaben ist wohl oft eine Steigerung der Traubenzuckerausscheidung, aber keine Lävulosurie zu beobachten.

Der Fruchtzucker ist also ein echter Glykogenbildner, wenn auch die Bildung vielleicht keine vollständige ist und etwa 15 Proz. unmittelbar verbrannt werden (Neubauer).

Orale Zufuhr kann bei Gesunden wohl zur Glykosurie, aber niemals zur Lävulosurie führen. Nach Verfütterung an Hunde zeigt sich ein deutliches Ansteigen der l-Drehung des Serums; Fruktose ist also, und zwar in erheblichen Mengen, zur Resorption gelangt. In einem Falle konnte nachher starker Abfall der l-Drehung beobachtet werden, was wohl auf Umwandlung der Lävulose in d-Glukose schließen läßt (Abderhalden-Kawohl).

Beim Menschen sind die Umsatzsteigerungen in der Zeiteinheit größer als bei Glukose (Tögel, Brezina und Durig), die Lävulose wird rascher aufgenommen und rascher verbrannt.

Wohl aber kennen wir eine alimentäre Lävulosurie, die allerdings nur unter bestimmten Voraussetzungen auftritt (Sachs, Strauß, Adler). Entleberte Frösche zeigen nämlich geringere Toleranz für die unter normalen Bedingungen doch gut aufgenommene und verbrannte Lävulose, während Dextrose, Galaktose, Arabinose richtig assimiliert werden (Sachs). Der gleiche Befund ist an Kaninchen bei beträchtlicher Schädigung des Lebergewebes, z. B. P-Vergiftung, festuzstellen; Parenchymuntergang und Funktionsschädigung sind also in weitgehendem Maße gleichlaufend, da für Dextroseglykogen im Organismus noch andere Bildungsstätten, wie Herz, Darmmuskulatur, bestehen, für Lävuloseglykogen aber nicht (Frey, Strauß). Die Leber ist also für den Lävuloseabbau unbedingt notwendig (Jacobson).

Weiterhin ist eine, allerdings recht seltene chronische Lävulosurie bekannt; sie ist alimentär nicht beeinflußbar, es werden konstant ungefähr 1 Proz. ausgeschieden. In der Mehrzahl der Fälle bestehen zweifellos Beziehungen zum Diabetes melitus (Adler).

Ob Lävulose im Diabetikerharn vorkommt, ist zweifelhaft. Abderhalden, Adler u. a. Forscher halten dieses Vorkommen für fraglich, andere (wie Rosin und Laband) wollen Lävulose im Diabetikerharn sehr häufig gefunden haben. Die Ursache dieser Widersprüche liegt wohl in der zweifelhaften Beweiskraft der Seliwanoffschen Probe, besonders bei Gegenwart anderer Zuckerarten (Oechsner de Coninck).

Echter Fruktosediabetes ist äußerst selten; bei ihm wird also auch bei fruktosefreier Nahrung (Traubenzucker und Stärke) Lävulose ausgeschieden — es muß also Dextrose in Lävulose umgewandelt sein (Neubauer). Eine dem schweren Diabetes entsprechende Lävulosurie ist nicht bekannt.

An isolierten Darmschlingen nimmt betr. der Resorption die Lävulose eine Mittelstellung zwischen Dextrose und Mannose ein (Nagano).

Bei parenteraler Zufuhr stimmt das Verhalten der Lävulose mit dem der Dextrose vielfach überein (Ishimori). Bei subcutanen Gaben wird sie bis auf Spuren zerlegt, bei 30° ist die Ausscheidung in $5^1/_2$ Stunden beendet (Voit).

Intravenöse Zufuhr bei Kaninchen führt zu einer Vermehrung des Leberglykogens, die der nach Traubenzuckerinjektionen gleichkommt; Muskelglykogen wird nicht vermehrt. 5 Stunden nach der Einspritzung finden sich 21 Proz. der eingeführten Menge als Glykogen angesetzt, nach 10 Stunden nur noch 15,6 Proz. (Rosenfeld).

Die Steigerung der CO_2-Abgabe ist etwa doppelt so groß als die bei Traubenzucker, sie beträgt 35,0 maximal in der Stunde und kommt damit der des Rohrzuckers gleich (Johansson).

Bei seinen Fermentforschungen (vgl. Rohrzucker S. 668) fand Kumagai neben vermehrter Amylase auch Invertin im Serum; dieses Serum wandelte Dextrose in Lävulose und bewirkte Milchzuckersynthese. Weitere Untersuchungen zeigten jedoch die Unsicherheit dieser Ergebnisse; teils war kein Ferment, teils nur Invertin nachzuweisen; bei einigen Kaninchen endlich waren nach der zweiten intravenösen Injektion Galaktose und Laktose im Harn enthalten (Röhmann-Kumagai).

Abderhalden-Bassani dagegen konnten bei Kaninchen und Hunden, kleinen und großen Dosen, keine Änderung im Vergleich mit dem normalen Serum feststellen.

Die Injektionen werden von den Versuchstieren bedeutend schlechter vertragen als die von Dextrose, Saccharose oder Maltose; besonders die Kaninchen gehen unter Krämpfen zugrunde; Hunde erweisen sich als widerstandsfähiger (Kumagai). 15,0 auf 1 kg Körpergewicht intravenös führen bei Kaninchen den Tod herbei, 10 bis 12,0 werden noch ertragen (Arrous).

Kaninchenherz kann Lävulose ohne vorherige Umwandlung in Traubenzucker ausnutzen, Katzenherz dagegen überhaupt nicht; der beim Traubenzucker ausgeführte Unterschied zwischen Herbi- und Karnivorenherz in der Ausnutzung von Kohlehydraten (vgl. S. 661) wird somit bestätigt (Camis).

Hunde zeigen Bradykardie durch Erregung des Herzhemmungs-

apparates, Blutdrucksteigerung um 15 bis 20 mm Hg wie beim Traubenzucker. Polyurie und Azoturie finden sich ebenso wie beim Traubenzucker, die diuretische Wirkung ist aber viel geinger als die des Traubenzuckers, Rohrzuckers, Milchzuckers (Albertoni).

Rohrzucker.

Das in der menschlichen Nahrung überwiegende Kohlehydrat, der Rohrzucker, wird physiologisch durch die Invertase der Darmschleimhaut und der Darmdrüschen in die leicht resorbierbaren Monosaccharide Dextrose und Lävulose gespalten. Im Kot der Säuglinge findet diese Ferment sich jedoch nicht mit konstatierbarer Regelmäßigkeit, durch Frauenmilchernährung wird der Invertingehalt des Kotes aber günstig beeinflußt (Coerper). Der Rohrzucker muß, bevor er in das Blut und die Zellen übergeht, eine Inversion in die genannten echten Glykogenbildner erleiden, denn er selbst ist in den tierischen Geweben bisher nie nachgewiesen worden (Abderhalden).

Oral zugeführter Rohrzucker kann also vollständig vom Körper aufgenommen und verarbeitet werden. Bei übermäßig großen Gaben, wenn also die Hofmeistersche Assimilationsgrenze überschritten wird, kommt es natürlich, wie beim Traubenzucker, zum Übertritt in den Harn; die Grenze schwankt, denn selbstverständiich kommt in Betracht, in welchem Zustand sich der Organismus befindet. Der Mensch scheidet dann Rohrzucker aus, Hunde und Katzen außerdem noch Traubenzucker, wohl infolge energischerer Inversion im Darm und Überladung des Kreislaufs mit den Spaltungsprodukten.

Beim Hunde zeigen sich bei wiederholter Verfütterung von 200,0 niemals Spuren im Harn (Hoppe), bei 100,0 kann kein wesentlicher, wenn überhaupt ein Übertritt ins Blut festgestellt werden (Abderhalden-Kawohl).

Menschen scheiden bei 50,0 schon 0,1 aus (Worm-Müller); Le Goff fand bei 20 gesunden Männern nach 100,0 im Harn Rohrzucker und Traubenzucker.

Rektal zugeführter Rohrzucker wird auch gut resorbiert, wie aus dem Anstieg des respiratorischen Quotienten ersichtlich ist (Reach).

Wie steht es nun bei parenteraler Zufuhr mit der Verwertung des Rohrzuckers?

F. Voit, der als erster systematische Untersuchungen in dieser Frage mit den verschiedensten Zuckerarten anstellte, fand bei subcutaner Injektion den Rohrzucker bei Tieren und Menschen so gut wie quantitativ wieder; der nicht im Darm invertierte Rohrzucker kann nach seiner Ansicht also auch von den Zellen nicht verarbeitet werden, die Leber kann ihn nicht als Glykogen speichern. Auch Ishimori fand keine Glykogenbildung, während Murschhauser sie beobachtet haben will. Auch der CO_2-Abgabe nach ist die Ausscheidung quantitativ (Johansson, Billström und Heijl); Hogan stellt in einer neueren Arbeit ebenfalls unveränderte Ausscheidung ohne Invertinbildung fest.

Weitere Untersuchungen jedoch ergeben, daß ein gewisser, wenn auch geringer Teil des Rohrzuckers sicher im Körper verbleibt. Nach subcutaner und intraperitonealer Einverleibung bei Katzen wurden nur 65 Proz. wieder ausgeschieden (Mendel und Kleiner), bei Hunden nach intraperitonealer Zufuhr nur 50 Proz. in 24 Stunden (Mendel und Mitchel).

Hatten Jappelli und d'Errico eine naturwidrig umständliche Wiederausscheidung in den Verdauungskanal mit nachfolgender Rückresorption nach Inversion im Darm konstruiert, so konnte Weinland die Ursache der teilweisen Zuckerretention klären und die Wege zu weiterer Forschung weisen durch die Beobachtung, daß unter den genannten Umständen Invertin im Blute auftritt, während Fischer und Niebel in früheren Versuchen in keinem Falle ein Rohrzucker invertierendes Ferment im Serum hatten nachweisen können. Hatte Weinland beim erwachsenen Hunde nach einmaliger Injektion von 16,7 noch 16,3 im Harn wiedergefunden, so sank bei wiederholten, allmählich in der Rohrzuckermenge steigenden Einspritzungen der Zuckergehalt im Harn ganz beträchtlich: von 6,0 und mehr pro kg Körpergewicht und Tag zugeführten Mengen erschienen nur mehr 0,6—1,4 wieder.

Nach unseren chemischen Kenntnissen muß der Assimilation der Disaccharide aber stets eine Spaltung in Hexosen vorausgehen; es ist also nur eine Aufspaltung der zurückgehaltenen Zuckermengen außerhalb des physiologischen Weges möglich, um die Retention zu erklären. Ebenso wie bei einem Hunde, dessen Pankras laktasefrei ist, nach mehrwöchiger Milchfütterung die Laktase im Pankreas sicher nachweisbar ist, so muß hier das zur Verarbeitung nötige Ferment im Blute selbst auftreten, wenn der Organismus dem direkt in die Blutwege übernommenen und so in möglichst nahe Beziehung mit den Körperzellen gebrachten Stoff verwerten will. Das Auftreten dieses Ferments in dem normalerweise invertinfreien Blutserum ist als unmittelbare chemische Wirkung des eingespritzten Rohrzuckers auf die Zellen der Darmschleimhaut zurückzuführen (das Pankreas ist unbeteiligt); das Invertin wird dann ins Blut sezerniert. Ist es nicht vorhanden, dann bildet es sich auf Reize, die vom Darmkanal (bei Verfütterung) oder vom Blut aus (bei parenteraler Zufuhr) einwirken; in letzterem Falle ist die Bildung des Ferments infolge der raschen Entfernung des Rohrzuckers durch die Nieren und der infolgedessen verschieden intensiven Einwirkung auf die Zellen natürlich schwieriger und weniger ergiebig (Weinland). Physiologisch treten ja nur kleine Rohrzuckermengen momentan mit den Darmzellen in Berührung, die dann von dem in diesen vorhandenen Invertin gespalten werden; bei der parenteralen Zufuhr dagegen mit ihrer plötzlichen Zuckerüberschwemmung werden die Zellen zu gesteigerter Fermentbildung zwecks Abbau angereizt (Röhmann).

Von anderer Seite wird die nach Rohrzuckerinjektion auftretende Invertase jedoch aus Leukocyten hergeleitet, die durch die Versuchsanordnung irgendwie geschädigt sind (Boissevain). Röhmann dagegen hat in zahlreichen Versuchen mit Nagano nie Invertin in der Darmschleimhaut vermißt.

Weinland konnte die Richtigkeit seiner Annahme der Invertin-

bildung auch dadurch beweisen, daß ein auf geschildertem Wege gewonnenes „Rohrzuckerserum" mit einer Rohrzuckerlösung versetzt einen sehr starken Trommer und reichliche Glukosazonbildung aufwies.

Diese Klärung der Frage der Zuckerretention wird weiterhin dadurch bestätigt, daß eingespritzte Bierinvertase gleichfalls die wieder ausgeschiedene Rohrzuckermenge erheblich verringert (La Franca). Sogar große orale Zuckergaben rufen die geschilderten Serumeigenschaften hervor, wenn auch schwächer (Abderhalden und Rathsmann).

Folkmar konnte Invertin im Blute nicht nachweisen, hält überhaupt eine Enzymbildung zur Erklärung, besonders der Zuckerretention, nicht für notwendig; bei Zufuhr großer Rohrzuckermengen werde der Rohrzucker an einem anderen Orte als im Blute verbrannt, da die dann auftretende Nierenschädigung mit Albuminurie die Ausscheidung völlig störe. Der Widerspruch kommt wohl von der völlig abweichenden Versuchsanordnung (Röhmann).

Zu ganz absonderlichen Resultaten kommen Lo Monaco und Pacitto, die nach Rohrzuckerinjektion nie Invertase im Blute nachweisen können, während die Wirkung dieses Ferments in Gestalt starker Hyperglykämie auch von ihnen gefunden wird. Sitz der zweifellos vorhandenen Invertasetätigkeit „muß" also außerhalb des Blutes in den Organen gesucht und es „muß" angenommen werden, daß eines dieser die Invertierung besorgenden Organe auch das Pankreas ist (weil nämlich nach diesen Autoren Pankreasextirpation keine Vermehrung, sondern eine Verminderung dieser durch Rohrzuckerinjektionen erzeugten Glykämie bewirken soll, während nach deutschen Autoren — vgl. Weinland — das Pankreas völlig unbeteiligt ist!). Lo Monaco fand auch den injizierten Rohrzucker im Urin nicht wieder und glaubt an seine völlige Verwertung (!) — weil er eben nicht nachträglich Inversion im Urin vorgenommen hatte!

Weitere Aufklärung über den Abbau höherer Zuckerarten bei der parenteralen Zufuhr wurde mit Hilfe der „optischen Methode" Abderhaldens gebracht, d. i. die Verfolgung des Drehungsvermögens eines Substrat-Fermentgemenges; so war schon vorher an parenteral zugeführtem Eiweiß bewiesen worden, daß zum Abbau art- oder blutfremder Stoffe im Plasma geeignete, vorher dort nicht vorhandene Fermente zwecks Entfernung oder Verwertung auftreten. Bei Umgehung der natürlichen Umprägung muß diese oder die Entfernung eben im Plasma selbst erfolgen. Dazu sind die physiologischen Fermente an ungewohnter Stelle erforderlich; neue, fremde kann der Organismus nicht schaffen; das normale Serum selbst baut aber keine Zuckerart ab. Über die genaue Versuchsanordnung zur sicheren Erzielung der Rohrzuckerinversion im Plasma bzw. im Serum sind die Forschungen noch nicht abgeschlossen (Abderhalden mit Brahm, Kapfberger, Wildermuth, Grigorescu; Röhmann mit Kumagai).

Bei längerem Stehen eines Kaninchen- oder Hunde-Rohrzuckerserums, das während der Funktionsperiode der Brustdrüse entnommen wird (Röhmann), tritt nun eine auffallende, starke l-Drehung ein, die später wieder einer stärkeren d-Drehung Platz macht, als sie zu Beginn vorhanden ist (Kumagai); die l-Substanz ist Lävulose, die d-Substanz Milchzucker

(Röhmann und Kumagai). Von der Abderhaldenschen Schule wird diese „Milchzuckersynthese“ bestritten. Es soll also die Umwandlung einer Aldose (Dextrose) in eine Ketose (Lävulose), eine sterische Änderung innerhalb des Hexosemoleküls, schließlich die Synthese eines Disaccharids (Laktose) aus zwei Hexosemolekülen eingetreten sein — notwendigerweise muß intermediär auch Galaktose auftreten, die Röhmann auch nachgewiesen hat. Diese gesamten Umsetzungen nach der Inversion müssen auf Wirkung anderer, noch unbekannter Fermente bezogen werden, der „Stereokinasen“ und der „Laktese“. Analoge Beobachtungen sind ja bekannt, z. B. die Maltosesynthese aus Traubenzucker durch ein Hefeferment (Röhmann) und eine andere Disaccharidsynthese im Serum selbst, nämlich die ebenfalls von Maltose aus Traubenzucker durch eine Glucese unter dem Einfluß von NaF (Doxiades).

Zur Frage der Bildungsstätte dieser Fermente ist darauf hinzuweisen, daß der Milchzucker in der Milchdrüse wahrscheinlich aus Traubenzucker gebildet wird, dieses Organ also die dazu notwendigen Fermente beherbergen muß; der Reiz der parenteralen Injektion ist dann der gleiche wie bei der Invertinbildung, die gesteigerte Bildung führt zum Übertritt ins Blut: die Enzyme werden „hervorgelockt“.

Wenn nun weiterhin auch Veränderungen der Eigenschaften des Harnzuckers, der nach den Rohrzuckerinjektionen auftritt, nachweisbar sind, so ist damit der Beweis geliefert, daß die erwähnten Fermente nicht nur in vitro, sondern auch tatsächlich im Organismus die besagten Wirkungen hervorzurufen imstande sind. Physiologisch ist nur eine diastatische Wirkung des Urins, die sogar stärker ist als die des Blutserums (Neumann, Feldmann). Es wurden nun tatsächlich positive Resultate erzielt, die nach einer zweiten Einspritzung besonders deutlich sind, wenn nämlich durch die erste das Blut fermenthaltig geworden ist. Beim Hunde findet sich starke l-Drehung des Harns und in ihm Lävulose, das Serum des gleichen Tieres spaltet auch Rohrzucker und verwandelt Dextrose in Lävulose (Kumagai). Vereinzelt fand sich auch Galaktose, bei Kaninchen neben den drei Hexosen auch Milchzucker (Röhmann).

Der Übersicht halber seien hier gleich zusammenfassend die Einwirkungen des Rohrzuckerserums von Hunden und Kaninchen auf andere Zucker angeführt: Milchzucker wird gespalten, bei Galaktose verstärkt sich die d-Drehung, Stärke wird bedeutend energischer als durch normales Serum abgebaut; auf Maltose ist keine Einwirkung zu beobachten (Kumagai). Kapfberger konnte nur die Milchzuckerspaltung beobachten.

Von anderen Zuckerarten als Rohrzucker steigern bei parenteraler Zufuhr Traubenzucker und Malzzucker nur die physiologische diastatische Wirkung des Serums in größerem oder geringerem Maße, Invertin tritt nicht auf; Lävulose, Galaktose und Laktose veranlassen eine vermehrte Bildung der überhaupt im Körper weitverbreiteten Amylase, es tritt Invertin auf, die Milchzuckersynthese findet bei den beiden erstgenannten statt (Kumagai).

Was die Blutzuckerkurve nach Rohrzuckergaben betrifft, so stimmen im allgemeinen die Beobachtungen mit denen beim Traubenzucker über-

ein — es sind ja auch die Spaltstücke, die sich im Blute finden (Bang, Jakobsen). Hirsch findet nach 100,0 Rohrzucker eine geringe, etwa 2 Stunden anhaltende Steigerung des Blutzuckers; er konnte übrigens erhebliche physiologische Tagesschwankungen beobachten, die von Art und Menge der zugeführten Nahrung abhängig sind. Neue, ausführliche und sehr bemerkenswerte Versuchsreihen von Frank und Mehlhorn ergeben, daß bei halbstündlichen, 7 Stunden lang durchgeführten Analysen der Blutzuckerwerte, die bei nüchternen Kindern nach erheblich die Toleranzgrenze überschreitenden Rohrzuckergaben (8,0 pro kg) sich finden, ein steiler Anstieg der Kurve in der ersten $^1/_2$ bis 1 Stunde bis auf 0,200 Proz. und ein auffallend unruhiger, protrahierter Verlauf des Abfalls (über etwa 6 Stunden hin), von plötzlichen, heftigen Neuanstiegen unterbrochen, beobachtet werden kann; dem ersten Anstieg folgt oft nach $2^1/_4$ bis $2^1/_2$ Stunden ein zweiter, meist weniger heftiger, aber bisweilen doch den Gipfel des ersten erreichender; bei Kurven, die sich auch sonst durch besondere Unregelmäßigkeit auszeichnen, liegt der Maximalwert überhaupt mehr nach der Mitte oder dem Ende zu verschoben. Dieser zweite, unerwartete Anstieg der Kurve beruht nach den Autoren vielleicht darauf, daß die Leber nicht imstande ist, die aus dem Rohrzucker entstandenen Monosaccharide in ihrem gewaltigen Überschuß zu bewältigen, daß daher der für die Leber überschüssige, nicht mehr zu Glykogen aufgebaute Traubenzucker wieder in die Blutbahn abgegeben wird; Schwankungen dieses Wechselprozesses mögen den unruhigen Verlauf der Kurve verursachen.

Die Wirkung des per os zugeführten Rohrzuckers äußert sich in einer Verlängerung der Magenverdauung ohne Sekretionsänderung; die Resorption des Speisebreies wird so verlangsamt, und die Magensalzsäure kann länger einwirken (Thomsen). Nach Miller, Bergeim, Rehfuß, Hawk setzen Gaben von 100,0 auch die Magensekretion erheblich herab, während kleine Mengen (10,0) ohne nachweisbaren Einfluß sind.

Weiterhin zeigt äußerlich verwandter Rohrzucker in starker Konzentration kräftige antibakterielle, bakterizide und wachstumshemmende Eigenschaften, weniger durch osmotische Kräfte, mit denen er seiner Umgebung Wasser entzieht, als durch Änderung der Bakterienflora in dem Sinne, daß pathogene Bakterien durch harmlose verdrängt werden; er ist stark fäulniswidrig (da er alkalische Fäulnis durch saure Gärung verhindert), fibrinlösend und sekretionsanregend für die Gewebe (Kuhn, Spiro, Lexer).

Bei Infusion steigern kleine Dosen die Drüsensekretion (Milch-, Speichel-, Schleimdrüsen, Pankreas, Leber), große hemmen sie; kleine Dosen (1 bis 2,0) erweitern die Blutgefäße, hochkonzentrierte (5,0 und mehr) verengern sie (Lo Monaco), wie besonders am Lungengefäßpräparat beobachtet (Sammartino). Diese Wirkungen, besonders der geschilderten sekretregulierenden Art, sind vielleicht durch Vorgänge des osmotischen Drucks, der Diffusion und einer vasomotorischen Aktion hervorgerufen (Bodmer).

Teils waren bei den Versuchstieren nach den Einspritzungen Gewichtszunahmen (Weinland)) festzustellen, teils Abmagerung nach einiger Zeit

und Tod ohne erkennbare Ursache (Wildermuth), manche starben unter Kachexie (Kumagai); vielleicht ist die übermäßig gesteigerte Bildung normal vorhandener Fermente die Ursache (Kumagai).

Injektion stark hyper- oder hypotoner, jedenfalls druckunterschiedener Lösungen ruft schwere Stoffwechselstörungen infolge der osmotischen Ausgleichsprozesse hervor: der Eiweißzerfall wird, besonders am Injektionstage, eingeschränkt, der Fettumsatz gesteigert; da anzunehmen ist, daß die Zersetzungen in den Zellen durch Fermente hervorgerufen werden, so werden also die Eiweißfermente in ihrer Wirksamkeit beeinträchtigt, die Fettfermente gefördert (Heilner). Bei Hunden und Kaninchen treten überhaupt die gleichen Stoffwechselstörungen auf wie beim Traubenzucker (v. Kóssa), ebenso die gleichen Erscheinungen am Gefäßsystem; in der Diurese und betreffs des Blutdrucks ist das Verhalten das gleiche wie beim Traubenzucker (Albertoni, Richet und Moutard-Martin). Tachykardie leichten Grades tritt beim gesunden Menschen verschiedenen Alters schon nach Genuß mehr oder weniger konzentrierten Zuckerwassers auf; sie ist unabhängig vom Lösungswasser und wird durch Hemmungen des zentralen Tonus der Vagi verursacht (Albertoni).

Die tödliche Dosis für Kaninchen beträgt 20,0 bis 25,0 (Albertoni). Subcutane Injektion großer Rohrzuckermengen wirkt giftig; Hühner zeigen ein schweres Krankheitsbild mit Cyanose, Lungenödem, Diarrhöe, Muskelschwäche, Polydipsie, Schlafsucht und Eiweißzerfall (N im Kot nimmt bis zu 58,7 Proz. zu); in Nieren, Leber, den serösen Häuten Harnsäureinfarkte. Bei Meerschweinchen, Kaninchen, Hunden treten starke Abmagerungen, Darmkatarrh und Albuminurie auf (v. Kóssa). Überhaupt ist das Auftreten von Eiweiß im Urin und die Feststellung einer parenchymatösen Nephritis eine häufige Beobachtung; sie ist oft leichteren Grades, jedoch werden die empfindlicheren Kaninchennieren häufiger als die von Hunden ergriffen (v. Kóssa, Heilner, Japelli und d' Errico). Die Fermentbildung ist daher vielleicht als Schutzbestrebung des Körpers aufzufassen, die Nierenschädigung rein mechanisch durch einen irritierenden Reiz der Molekeln verursacht (Heilner). Vielleicht ist aber auch dem erhöhten Blutzuckergehalt und einer Schädigung der Glomerulusmembran, die für den Zucker permeabel wird, eine Rolle dabei zuzuscheiben (Hamburger und Brinkman).

Galaktose.

Galaktose, die zweithäufigste der in der Natur vorkommenden Aldohexosen (Glukose, Galaktose, Mannose), findet sich in der Pflanzenwelt frei in Efeufrüchten, außerdem als Bestandteil des Digitonins, Sapotoxins usw. Im tierischen Organismus findet sie sich nur gebunden als Milchzuckerkomponente und in den Organen, besonders in den Cerebrosiden des Nervensystems und Gehirns. Über ihre Bildung im Tierkörper ist nichts Genaues bekannt, doch muß angenommen werden, daß sie durch Umlagerung aus Glukose hervorgeht, besonders in großem Maßstabe in der Brustdrüse vor und während der Stillzeit; denn bei stillenden Tieren führt Amputation der Brustdrüsen zu Hyperglykämie und Glykosurie (Lichtwitz).

Galaktose gärt schwerer als die bisher genannten Glykogenbildner, zu denen sie nach den meisten Autoren zu rechnen ist, und zwar nicht mit allen Hefearten.

Bei Verfütterung gehen bei Hunden 40 bis 60 Proz. in den Harn über (Luzzatto), bei Menschen ist schon bei 30,0 alimentäre Galaktosurie zu erzielen (Bauer). Die Assimilationsgrenze ist besonders niedrig, sie liegt bedeutend unter der des Traubenzuckers (Hofmeister); bei Muskelarbeit steigt sie um 20 Proz. an (Hohlweg). Andere Autoren finden andere Schwellenwerte als Bauer, so Reiß und Jehn bei 40,0, Hoffmann bei 15,0 — es ist aber bei diesen erheblichen Differenzen selbstverständlich, daß die physiologische Toleranz auch gewissen Schwankungen unterworfen ist. Während der Menstruation ist die Toleranz, auch z. B. gegenüber Lävulose und Milchzucker, erhöht (Hoffmann).

Isolierte Darmschlingen resorbieren Galaktose sogar besser als Dextrose, aber die Assimilation ist erheblich schlechter (Nagano).

Nach subcutaner Zufuhr tritt Zerlegung bis auf Spuren ein, die Ausscheidung der nicht resorbierten Menge ist in $5^1/_2$ Stunden beendet (Voit).

Betreffs des Blutzuckerverhaltens ergeben Serienuntersuchungen bei Menschen eine unerhebliche Hyperglykämie, die ihren Gipfelpunkt ähnlich wie beim Traubenzucker nach $^1/_2$ bis 1 Stunde erreicht und nach 1 bis 4 Stunden abgeklungen ist (Leire).

Die Glykogenbildung ist nicht so ausgiebig wie bei den „typischen" Glykogenbildnern Dextrose und Lävulose (Weinland); bei intravenöser Zufuhr konnte Ishimori sogar überhaupt keinen Glykogenansatz feststellen. Bei Verfütterung an Hungerhunde konnte dagegen eine beträchtliche Glykogenanhäufung in Leber und Muskeln festgestellt werden, wie sie durch Eiweißzerfall nicht erklärbar ist (Kausch und Socin). Die Galaktose verankernde Funktion der Leber ist vielleicht irgendwie der nervösen Steuerung unterworfen (da bei Störungen des visceralen Nervensystems in höherem Grade alimentäre Galaktosurie auftreten kann — Pollitzer). Jedenfalls nimmt die Leber für die Verwertung der Galaktose insofern eine gewisse Sonderstellung ein, als sie in viel höherem Maße als alle anderen Gewebe die Fähigkeit der Umprägung dieses Zuckers in Glykogen besitzt, wie Draudt an Eckhunden nachwies.

Alimentäre Galaktosurie findet sich schon bei gesunden Säuglingen in vereinzelten Fällen neben Laktosurie, auch bei Frauenmilchernährung; gehäufter tritt sie bei schweren Magen-Darmerkrankungen auf, ist hier sicher auf den Milchzucker zurückzuführen und als intermediäre Stoffwechselstörung anzusehen (v. Reuß); erleichtert wird ihr Auftreten durch die erwähnte niedrige Assimilationsgrenze. Da die nicht gärfähigen Zucker eher im Harn erscheinen als die leichtgärenden, tritt die nur unter bestimmten Bedingungen gärende Galaktose natürlich leichter im Harn auf als Dextrose und Lävulose. Von physikalischen Gesichtspunkten aus muß auch daran gedacht werden, daß die Durchgängigkeit durch die Resorptionsmembran für Zuckermoleküle bestimmter Gestalt und Größe vielleicht eine verschiedene ist (Nagano). Maßgebend ist vielleicht das Verhalten der mittleren Gruppe im Molekül, das durch die gegenseitige Stellung der an

das asymmetrische C-Atom gebundenen OH-Gruppen bedingt ist (Hamburger).

Im Tierversuch, analog dem zur Prüfung der Lävulosetoleranz angestellten, zeigt der entleberte Frosch keine Erniedrigung der Schwelle für Galaktose (Sachs); Hunde (Kausch-Socin) dagegen weisen ein wesentlich anderes Verhalten auf: Bei experimenteller Parenchymschädigung der Leber, z. B. durch P-Vergiftung, wird die Assimilationsgrenze bedeutend herabgesetzt, von 1,6 bis 19,8 Proz. der Norm steigt der Galaktosegehalt des Urins auf 28 Proz.; ein Teil des verfütterten Zuckers vergärt im Darm ein weiterer wird wohl an anderer Stelle als der Leber umgebildet oder auch von der Leber — selbst unter den ungünstigeren Bedingungen — umgesetzt. Die Galaktosurie steigt schon bei mäßigen Degenerationserscheinungen beträchtlich; mit dem Einsetzen der Regeneration geht sie zurück (Roubitschek). Nach den Draudtschen Versuchen wird also die alimentäre Galaktosurie eine mehr oder weniger starke Beeinträchtigung der Funktion des Leberparenchyms anzeigen. Andere Ursachen, z. B. veränderte Darmresorption, kommen nicht in Betracht, denn bei Injektion in die Pfortader einer P-Leber läßt sich ein der Schädigung parallelgehendes Absinken der Galaktoretoleranz erkennen, während bei normaler Leber und schwer geschädigter Niere keine Schwellenwertserniedrigung eintritt (Wörner). Wie bei der Lävulose eröffnen auch diese experimentellen Befunde Aussichten zu einer Leberfunktionsprüfung, über die im zweiten Teil Näheres mitgeteilt werden soll (vgl. S. 694).

Das isolierte Kaninchenherz bessert sich in seiner Tätigkeit nach Galaktosezusatz zur Durchspülungsflüssigkeit ebenso gut wie nach Traubenzuckerzusatz (Neukirch-Rona).

Auf die Antigen- und Fermentforschungen wurde schon im Zusammenhang beim Rohrzucker eingegangen: Milchzuckersynthese, Auftreten von Invertin, Amylasevermehrung (Kumagai); Röhmann wie auch Abderhalden-Bassani dagegen konnten bei der Nachprüfung keine Änderung des Serums, kein Auftreten der betreffenden Fermente beobachten (vgl. S. 667).

Milchzucker.

Milchzucker (=Dextrose + Galaktose) ist das häufigste Disaccharid des Tierreichs, das sich in wechselnden Mengen in der Milch aller Säugetiere findet. Dieser Zucker wird sehr wahrscheinlich erst in der Brustdrüse (aus Dextrose) synthetisiert und nicht aus Glukose und Galaktose der Nahrung (Abderhalden); dafür spricht, daß nach Brustdrüsenamputation stillender Tiere Dextrosurie, nicht Laktosurie auftritt (Lichtwitz) und daß sich in wässrigem Mammaextrakt beim Stehen Glukose bildet, aus der die Stereokinasen und die Laktese dann Milchzucker aufbauen; der Grad der Umsetzungen hängt von dem jeweiligen Zustand der Drüsentätigkeit ab (Röhmann); weiterhin spaltet das Extrakt auch Rohrzucker, die Inversionsprodukte gehen dann den beschriebenen Weg.

Verfütterten Milchzucker können junge Kaninchen infolge Spaltung in der Darmwand mühelos resorbieren und verwerten, erwachsene, nicht

mit Milch gefütterte Tiere dagegen nicht (Weinland); auch tierische Dünndarmschleimhaut, besonders solche junger Tiere, vermag Dextrose abzuspalten. Ein Ferment der Darmwand, die Laktase, bewirkt diese zur Verwertung notwendige Hydrolyse; dieses Enzym ist aber nur zu Zeiten, in denen es durch die Nahrung erforderlich wird, vorhanden; auch beim Menschen ist seine Anwesenheit an Milchzuckergaben in der Nahrung geknüpft, es findet sich daher besonders im Darm der Säuglinge, vielleicht auch im Pankreassaft. Milchfütterung soll, was nach diesen Erörterungen auch verständlich ist, das Wiederauftreten der Pankreaslaktase hervorrufen können.

Nach den experimentellen Forschungen erscheint oral verabreichter Milchzucker bei Gesunden leichter im Harn als Traubenzucker und Fruchtzucker (Worm Müller, Voit), seine Assimilationsgrenze ist auch niedrig (Hofmeister), da er nur schlecht Glykogen bildet. Hunde scheiden bei mäßigen Gaben (20 bis 25,0) nur Galaktose, also einen Teil des invertierten Milchzuckers, aus (Luzzatto).

Auch die rectale Resorption ist schlechter als die des Traubenzuckers (Bywaters und Rendle Short). Ebenso resorbieren isolierte Darmschlingen den Milchzucker besonders schlecht, viel weniger als Dextrose, Lävulose, Saccharose und Maltose, und zwar nur etwa 20 bis 40 Proz.; die Ursache liegt in der geringeren Diffusibilität durch die Darmschleimhaut (Höber) oder in der langsameren Spaltung; hinzu kommt die sehr bedeutungsvolle vitale Tätigkeit der Epithelien für die Resorption, wie bei allen Zuckerarten, und die osmotische Spannung (Albertoni, Röhmann-Nagano u. a.).

Unter die Haut gebrachter Milchzucker wird quantitativ und rasch wieder ausgeschieden (Voit, Weinland, Hogan), intramuskulär eingeführter zum größten Teil (60 bis 70 Proz.) in 4 Stunden (Moewes), intravenös verabreichter ebenso (von Noorden), intraperitoneal gespritzter vollständig in 6 bis 7 Stunden im Harn wiedergefunden (Klapp).

Diese außerordentlich schlechten Resorptionsverhältnisse bei parenteraler Zufuhr lassen also erkennen, daß Eintritt in den Darm Vorbedingung für die Verwertung des Milchzuckers ist. Der so resorbierte Milchzucker wird auch zum größten Teil assimiliert (98 bis 99 Proz, Bartoli). Die oft beobachtete Laktosurie der Wöchnerinnen ist nun erklärlich, auch die nach dem Abbruch des Stillens eintretende: Infolge Stauung in der Brustdrüse gelangt Milchzucker unter Umgehung des Darmkanals direkt in den Kreislauf, muß also dasselbe Schicksal erleiden wie parenteral zugeführter. Die alimentäre Laktosurie magendarmkranker Säuglinge selbst bei Frauenmilchernährung beruht auf verwandter Ursache: nicht Laktasemangel, sondern Unmöglichkeit für das Ferment, zur Wirkung kommen zu können, infolge veränderter Reaktion, beschleunigter Peristaltik oder Durchlässigkeit der geschädigten Darmwand (v. Reuß).

Es sind aber auch bei gesunden Kindern mit gutem Gedeihen, allerdings von konstitutioneller Minderwertigkeit, monatelang andauernde chronische Laktosurien beobachtet worden (v. Reuß-Zarfl, Göppert).

Ganz allgemein muß angenommen werden, daß besondere Verhältnisse die Milchzuckerausscheidung begünstigen, denn nach häufiger Beobach-

tung sind die resorbierten Zuckermengen oft viel kleiner, als sie das Eintreten der alimentären Zuckerausscheidung sonst erfordert — vielleicht liegen die Umstände ähnlich wie bei Gesunden, bei denen nach mehrfachen, allerdings nicht unbestrittenen Beobachtungen gleichzeitiger Bier- und Zuckergenuß es leicht zur alimentären Glykosurie kommen lassen, so daß schon sehr geringe, auf natürlichem Wege eingeführte Zuckermengen im Harn erscheinen (Krehl).

Auffallend ist, daß bei Diabetikern sich auch nach großen Milchzuckergaben (200,0) nur Traubenzucker, und zwar vermehrt im Harn findet (Voit, Bourquelot und Troisier); der pankreasdiabetische Hund bietet das gleiche Resultat (Minkowski); zur Erhöhung des Harnzuckers hat aber nicht nur die Dextrose-, sondern auch die Galaktosekomponente des Milchzuckers beigetragen (Minkowski).

Ob der Milchzucker zu den echten Glykogenbildnern zu rechnen ist, wird noch umstritten; Voit und eine große Reihe von Autoren sind nicht der Ansicht, Kausch-Socin dagegen glauben es; sie nehmen an, daß er zuerst als Glykogen abgelagert und dann dieses Glykogen, nicht direkt der eingeführte Milchzucker, in Dextrose umgewandelt wird.

Wie bei der Lävulose und Galaktose weisen auch hier Tierversuche auf eine Methodik der Organfunktionsprüfung hin. Da der Milchzucker wie ein körperfremder Stoff bei parenteraler, z. B. intravenöser, Zufuhr im Blute kreist, den die Niere daher möglichst schnell auszuscheiden bestrebt ist, der von pathologischen Resorptionsbedingungen extrarenaler Art kaum oder nicht berührt wird, so ist eine Eignung des Milchzuckers gerade zur Nierenfunktionsprüfung vorauszusehen; denn eine Änderung in seiner Ausscheidung, auch nur in der Dauer, wird mit viel größerer Berechtigung auf rein renale Ursachen bezogen werden können als bei auch extrarenal beeinflußbaren, physiologischen Körpern wie z. B. NaCl (Schlayer und Takayasu).

Bei der intravenösen Zufuhr verläßt der Milchzucker z. T. durch die Niere, z. T. durch die Körperkapillaren das Blut; während die Nieren immer den gleichen Prozentsatz eliminieren, geht die Diffusion in die Gewebe zunächst sehr rasch, dann immer langsamer vor sich — nach 2 Stunden sind wahrscheinlich nur noch Spuren im Blut vorhanden, da die Ausscheidung im Harn aber mindestens 6 Stunden beansprucht, muß der Milchzucker von den Körperdepots allmählich wieder ans Blut abgegeben werden und wird dann durch die Nieren entfernt. Die Größe der Ausscheidung ist von dem im Körper vorhandenen Milchzucker ohne Rücksicht auf seine Konzentration im Blut abhängig. Nephrektomie, aber auch schon Nierenläsion, wie Nephritis, führen zu bedeutender Retention im Blut (Schwarz-Pulay).

Bei Differenzierung in experimentell tubuläre (Cr-, $HgCl_2$-, Uran-, Aloinvergiftung) und experimentell vaskuläre (As, Kantharidin) Nephritiden zeigt sich nun, daß die tubulären, bei denen das Nierengefäßsystem noch in hinreichend gutem funktionellen Zustande ist, den intravenös zugeführten Milchzucker völlig normal ausscheidet, daß die vaskulären, also hochgradig gefäßgeschädigten Nephritiden dagegen eine bis zu 10 Stun-

den verlängerte Milchzuckerausscheidung aufweisen. Weder die Art des Giftes noch die Dauer der Nephritis, sondern nur Art und Grad der Funktionsstörung sind maßgebend. Die Milchzuckerelimination ist auch unabhängig von physiologischer und pathologischer Polyurie oder Oligurie, falls diese nicht etwa durch Gefäßschädigung hervorgerufen ist.

Bestimmten topischen Veränderungen in den Nieren entsprechen nach diesen Tierversuchen also charakteristische Veränderungen der Ausscheidung (Schlayer und Takyasu). Nicht die Suffizienz, sondern die Art der Schädigung und die der Funktionsstörung können so erkannt werden (Schlayer).

Diese Art der Funktionsprüfung gibt uns demnach die Möglichkeit einer speziellen Diagnostik der Nierenkrankheiten. Allerdings muß die Einschränkung gemacht werden, daß die physiologischen Verhältnisse der einzelnen Nierenabschnitte durchaus noch nicht geklärt sind, daß schwerer Funktionsverlust ohne anatomischen Befund bestehen kann wie beim Diabetes insipidus, daß schließlich pathologisch-anatomische Veränderungen noch nicht immer besagen, daß und in welchem Maße die Funktion geschädigt ist (Lichtwitz).

Das isolierte Kaninchenherz vermag Laktose zu invertieren und die Traubenzuckerkomponente mit der beschriebenen Wirkung zu verwerten (Camis).

Wie schon in der Übersichtangabe der Fermente angedeutet (vgl. S. 668), nimmt bei Milchzuckerzusatz das Drehungsvermögen des Rohrzuckerserums von Hunden und Kaninchen ab (Abderhalden-Kapfberger, Kumagai); vielleicht ist Spaltung eingetreten (Kumagai).

Bei Verfütterung von 50,0 Milchzucker zeigt Hundeserum keinen charakteristischen Ausschlag im Drehungsvermögen (Abderhalden-Kawohl).

Nach Milchzuckerinjektion (intravenös) wird Invertin nachweisbar, die d-Drehung des Milchzuckers nimmt ab (Spaltung?) (Lombroso, Abderhalden-Kapfberger-Rathsmann, Kumagai).

Auf die Versuchstiere üben die Milchzuckerinjektionen eine bedeutend stärkere Wirkung aus als die des Rohrzuckers. 20 ccm der 30proz. Lösung intravenös führen zum Tode. Ein Tier, dessen Serum 5 Wochen nach subcutaner Zufuhr Rohrzucker und Milchzucker spaltete und Dextrose sowie Galaktose in Lävulose verwandelte, magerte schnell ab und ging zugrunde.

Bei Hunden tritt Bradykardie infolge Erregung des Herzhemmungsapparates sowie Blutdrucksteigerung (wie bei Rohrzucker und seinen Komponenten) auf. Die Systole wird umfangreicher, die Gefäße erweitern sich, auch Polyurie und Azoturie finden sich (Albertoni).

Gerade Laktose ist als physiologisches Diureticum anzusehen, da sie nach Verfütterung leichter als die anderen genannten Zuckerarten ausgeschieden wird; denn die Diurese wird gerade während des Übergangs der Zucker in den Harn hervorgerufen; sie ist daher auch stärker bei parenteraler, besonders intravenöser Zufuhr. Cramer will den Milchzucker allerdings nur bei Leberinsuffizienz als Diureticum gelten lassen.

Stärke.

Von den Polysacchariden ist die Stärke ein wertvoller Bestandteil unserer Nahrung; sie ist ein typisches Reservekohlenhydrat der Pflanzenwelt.

Chemisch wird sie als Polysaccharid der d-Glukose angesehen; sie ist jedoch kein chemisches Individuum, sondern ein Gemisch; zwei Bestandteile, Amylose und Amylopektin, können deutlich unterschieden werden, die auch voneinander abweichende Eigenschaften aufweisen. Der Abbau der unaufsaugbaren, kolloiden nicht diffusiblen Stärke erfolgt bruchstückweise durch Hydrolyse; es spaltet sich aber nicht ein Dextrosemolekül nach dem andern ab, sondern nach sukzessiver Zerlegung der komplizierteren Bruchstücke bleiben schließlich nur noch Glukosemoleküle übrig. Ein genaues Bild des Abbauverlaufes kann noch nicht gegeben werden — fest steht jedenfalls, daß die Zerlegung typisch am Anfang oder Ende der großen Moleküle einsetzt, so daß schon die erste Aufspaltung zu Traubenzucker führen kann; es entstehen die verschiedenen Dextrine, die jedoch bis auf einige, in den letzten Jahren krystallisiert dargestellte, noch nicht als chemische Individua ausgewiesen werden konnten. Nach **Herzfeld** und **Klinger** sind sie Polysaccharide, die sich schon in kaltem Wasser lösen, deren Teilchen aber noch so groß sind, daß die Lösungen noch kolloidale Eigenschaften aufweisen (Tyndallkegel). Hierher gehören Glykogen, Inulin und die gewöhnlichen Dextrine aus verschiedenen Polysacchariden. Vielleicht unterscheiden sie sich von der Stärke überhaupt nur durch den Dispersitätsgrad und nicht chemisch; die Löslichkeitsunterschiede lassen sich auf Verschiedenheit der Quellungsfähigkeit zurückführen (**Harrison**). In den Produkten des diastatischen Stärkeabbaues dürfte überhaupt neben Dextrinen vorzugsweise Dextrose vorhanden sein — Maltose nur verhältnismäßig wenig, da die im Abbau gebildete Maltose sofort durch eine Maltase weiter in zwei Dextrosemoleküle zerlegt wird (**Zellner**).

Von den Abbaufermenten kann schon die Speicheldiastase Dextrosemoleküle freimachen, im übrigen werden Maltose und besonders Dextrine abgespalten; beim Omni- und besonders Herbivoren geht naturgemäß die Hydrolyse bedeutend weiter als beim Karnivoren mit seiner viel kohlenhydratärmeren Nahrung und dem leichter angreifbaren Glykogen. Auf diese vorbereitende, in ihrer Intensität von den verschiedensten Bedingungen abhängige Speichelwirkung folgt nach geringer, quantitativ kaum in Betracht kommender hydrolytischer Wirkung der Magen-HCl die starke diastatische des Pankreas und Darmes. Wahrscheinlich sind im Pankrassaft neben der Maltase mehrere, unter der gemeinsamen Bezeichnung Amylasen zusammengefaßte diastatische Fermente vorhanden. Es sind wohl zwei völlig verschiedene Kräfte wirksam, eine Stärke verflüssigende, eine sie verzuckernde (**Chrząszcz** und **Terlikouski**).

Bei Verfütterung an Hunde wird es infolge des allmählichen Abbaues im Darmkanal bis zum Traubenzucker nur ausnahmsweise zu einer Überschwemmung des Blutes mit den Bausteinen kommen, denn die so ent-

stehenden geringen Mengen Traubenzucker können sofort resorbiert und den Geweben zugeführt werden (Hofmeister). Vielleicht ist die Aglykosurie auch auf eine (noch ungeklärte) Dichtung des Nierenfilters zu beziehen (Frank und Mehlhorn). Tritt aber eine Überladung des Blutes auf, dann ist sie an einer — geringen — Abnahme der l-Drehung des Serums erkennbar (Abderhalden-Kawohl).

Verfüttert man aber Stärkekörner, so finden sich solche bei Tieren und Menschen im Harn; sie sollen durch peristaltische Bewegungen zwischen den Darmepithelien hindurchgepreßt und so in den Kreislauf gelangt sein; ihr Wiedererscheinen, wenn auch nur in geringer Menge, ist der schwächeren Einwirkung der Blutdiastase auf Körnerstärke zuzuschreiben (Verzár).

Subcutan oder intravenös zugeführte lösliche Stärke wird völlig resorbiert und als Glykogen abgelagert (Moscati); das ist deshalb möglich, weil der Diastasegehalt des Plasmas zunimmt (Abderhalden, Kumagai). Wird aber eine gewisse Konzentrationshöhe im Blute erreicht, also bei schneller Injektion, dann erscheint Stärke als solche im Harn (Verzár); bei langsamer Zufuhr wird natürlich selten Zucker ausgeschieden werden, die gesamte einverleibte Stärke wird schon im Blute verzuckert (Wohlgemuth). Daß diese Verzuckerung auch tatsächlich stattfindet, erweist sich auch daraus, daß pankreasdiabetische Hunde nach den Stärkeinjektionen mehr Zucker ausscheiden (Verzár).

Die Blutzuckerkurve nach Verfütterung löslicher Stärke zeigt ein ähnliches Verhalten wie beim Rohrzucker: steiler Anstieg, protrahierter Abfall mit zweiter Spitze; der Gesamtverlauf ist aber viel ruhiger als beim Rohrzucker (Frank und Mehlhorn).

Wie erörtert, wird die Stärke als Glykogen abgelagert (Moscati); nach Verzár jedoch wird sie nicht gespeichert, sondern nach der Verzuckerung verbrannt, wie aus der Erhöhung des respiratorischen Quotienten ersichtlich ist. Es tritt aber tatsächlich Glykogensynthese ein, wie auch an Frosch- wie Warmblüterleukocyten beobachtet werden kann, bisweilen sogar in sehr weitgehendem Maße. Ob diese Glykogenbildung innerhalb der Leukocyten unmittelbar als spezifische Funktion des lebenden Protoplasmas oder unter Vermittlung eines intrazellulären synthetisierenden Fermentes zustande kommt, ob vielleicht dem diastatischen Ferment der Leber oder der Leukocyten neben der Fähigkeit der Glykogenaufspaltung auch das Vermögen des Glykogenaufbaus zukommt, muß noch dahingestellt bleiben (Haberlandt).

Was die Ferment- und Antigenwirkung anlangt, so tritt nach Injektion wie auch nach größeren oralen Gaben Invertin im Blute auf (Abderhalden-Rathsmann). — Normales Serum ist schon maltase- und amylasehaltig, also auch ohne Zuckerzufuhr ((Pinkussohn); diese Fermente sind intrazellulärer Herkunft (M. Jacoby, Mühsam, Pinkussohn); Stärke und Glykogen werden also unter Bildung von Dextrinen zu Traubenzucker abgebaut, der wahrscheinlich über Maltose entsteht, die dann sofort durch die Maltase weiter gespalten wird (Bial und Röhmann). Orale und parenterale Zufuhr steigern diesen Diastasegehalt (Abderhalden-Rathsmann); Rohrzuckerserum wirkt noch viel energischer abbauend, indem die durch

die Rohrzuckerinjektion hervorgerufene Störung zu vermehrter Amylasebildung führt.

Überraschend ist, daß aus der Stärke durch „hervorgelockte“ Fermente neben Erythro- und Achroodextrin, etwas Traubenzucker und Maltose in der Hauptsache Milchzucker entstehen soll — allerdings nicht mit reinem Blutserum, sondern unter dem Einfluß des Leberextraktes eines infolge von Rohrzuckerinjektionen gestorbenen Kaninchens. Gegen eine nachfolgende Synthese nach vorherigem Abbau bis zum Traubenzucker spricht, daß Traubenzucker von dem Extrakt nicht verändert wurde — es müssen fermentative Prozesse im Spiele sein (Röhmann).

Dextrine.

Von den Stärkeabbauprodukten werden die Dextrine zwar langsamer als Zucker, aber meist in beträchtlichem Maße bei rectaler Zufuhr aufgenommen (Reach); bei subcutaner Einverleibung werden von Amylodextrin 10 bis 28 Proz., von Erythrodextrin 14 Proz., von Achroodextrin 24 bis 34 Proz. in 10 bis 46 Stunden wieder ausgeschieden (Voit). Die zurückgehaltene Menge muß im Organismus bis zur Dextrose weiter abgebaut worden sein, was dadurch bestätigt wird, daß ein Teil des Amylo- und Erythrodextrins als Achroodextrin ausgeschieden wird.

Mendel und Mitchel finden bei Hunden und Katzen 11 bis 23 Proz. des subcutan zugeführten Dextrins wieder. Ganz allgemein soll beim Erythrodextrin und bei allen anderen Kohlenhydratabbauprodukten die zur Resorption gelangende Menge der Quadratwurzel aus der Zufuhr proportional sein (London und Gabrilowitsch).

Maltose.

Wohlcharakterisiert ist von den Stärkeabbauprodukten die aus zwei Molekülen d-Glukose zusammengesetzte Maltose, die ja, wie bereits im Zusammenhang erwähnt, sofort durch eine Maltase weiter gespalten wird (Zellner). Dieses Ferment ist wahrscheinlich in jeder tierischen und pflanzlichen Zelle enthalten — die tierische Stärke (das Glykogen) bildet ja auch Maltose bei seiner Aufspaltung. Ferner findet sich die Maltase auch im Speichel, Darm- und Pankreassaft.

Nur nach Verfütterung großer Mengen findet sie sich im Hundeharn (Voit).

Bei subcutaner Zufuhr werden weit größere Mengen gut aufgenommen, da das Blutserum eine Maltase aufzuweisen hat.

Intraperitoneale Gaben dagegen sollen quantitativ ausgeschieden werden (Schmidt-Meyer).

Bei Muskelarbeit werden etwa 20 Proz. mehr zersetzt als in der Ruhe (Hohlweg).

Im Diabetikerharn soll Maltose — selten — neben Traubenzucker beobachtet worden sein (Abderhalden).

Hunde weisen wiederum leichte Tachykardie und Blutdrucksteigerung auf, auch Polyurie und Azoturie (Albertoni).

Subcutan zugeführtes Glykogen wird völlig resorbiert (Voit.)

Inulin.

Inulin, ein Polysaccharid des Fruchtzuckers, findet sich nur im Pflanzenreich, z. B. in Helianthusknollen, die 16 bis 20 Proz. Inulin enthalten. Es wird von einer Inulinase abgebaut, deren Vorkommen im tierischen Organismus noch fraglich ist. Die Tätigkeit dieser Inulinase beschränkt sich auf die Spaltung des Inulins in seine Komponenten (Colin).

Bei Verfütterung werden durch die Magen-HCl Lävulosemoleküle abgespalten, eine erheblichere Hydrolyse tritt aber nur bei ein- oder mehrstündiger Dauer der Einwirkung auf. In der Zeit, die das Inulin normalerweise im Magen verbleibt, können nur ca. 9 Proz. hydrolysiert werden (Okey). Im Darm tritt Zersetzung durch Gärung ein (Lewis). Da der respiratorische Quotient nach Gabe von 200,0 ansteigt und im Kot nur ein geringer Teil sich wiederfindet, so wird Inulin wahrscheinlich (abgesehen von der Gärung) zum großen Teil ausgenutzt und verbrannt (Goudberg). Zuckerausscheidung tritt nicht ein (Neubauer). Im Stuhl verschieden ernährter Menschen (nicht bei Hund und Meerschweinchen) konnte ein Enzym nachgewiesen werden, das aus Inulin reduzierenden Zucker zu bilden vermag (Okey).

Bei subcutaner Zufuhr ist eine Inversion und somit Ausnutzung nicht zu erkennen (Weinland).

Nach intraperitonaler Zufuhr werden von Kaninchen 65 bis 78 Proz. ausgeschieden (Mendel-Mitchel).

Deutliche, wenn auch geringe Glykogenbildung in der Leber, etwas größere in der Muskulatur konnte Oppenheim nachweisen; das Leberglykogen rührt offenbar von der durch die Magen-HCl abgespaltene Lävulose her.

Der geschilderte Anstieg des respiratorischen Quotienten ist nicht sehr erheblich, zieht sich aber in die Länge, die Umsetzung des Inulins geht also langsam vor sich (Goudberg).

Ein dieses Polysaccharid spaltendes Ferment tritt nach subcutaner Zufuhr im Serum nicht auf (Abderhalden).

Sorbinose, Trehalose, Raffinose.

Über andere Hexosen oder Polymere von ihnen bestehen keine ausgedehnten Untersuchungen.

Sorbinose, eine wahrscheinlich der Fruktose isomere Ketohexose, geht bei Verfütterung leicht in den Harn über, bei subcutaner Einverleibung werden 36 Proz. in $7^3/_4$ Stunden wieder ausgeschieden (Voit).

Trehalose, ein aus 2 Glukosemolekülen bestehendes Disaccharid, das sich aber in seinen Eigenschaften und sicherlich auch in der Struktur von der Maltose unterscheidet, ihr also isomer ist, findet sich im Mutterkorn, in Pilzen, in der syrischen Manna. Es wird durch eine Trehalase gespalten, die sich auch im Serum mehrerer Fischarten, z. B. beim Karpfen, findet.

Nach subcutaner Injektion werden 15 Proz. wieder ausgeschieden, während Maltose restlos verbrannt wird (Voit).

Raffinose, ein aus je einem Molekül d-Glukose, d-Fruktose und d-Galaktose aufgebautes Trisaccharid, kann verschiedenartigen fermentativen Spaltungen unterliegen. Frukto-Raffinase spaltet Lävulose ab, jedoch nur zum Teil, denn nach 9 Tagen waren nur 31,9 Proz. der berechneten Menge frei geworden, während Rohrzucker vom gleichen Ferment völlig hydrolisiert wurde (Bourquelot und Bridel); die im Emulsingemisch enthaltene Galakto-Raffinase dagegen läßt Rohrzucker übrig. Bei Inversion gibt die Raffinose zuerst d-Fruktose und „Melibiose", die dann weiter zu d-Glukose und d-Galaktose zerfällt (Bernthsen). Daraus ist zu schließen, daß die Hexosemoleküle nicht einfach aneinander gekuppdelt, sondern untereinander verbunden sind; daher müssen die Fermente nicht nur die Verbindung mit Traubenzucker, sondern auch mit Galaktose sprengen.

Bei subcutaner Injektion werden 65 bis 92 Proz. in 10 bis 22 Stunden wieder unverändert ausgeschieden; im Organismus findet also keine (etwa teilweise) Inversion statt (Voit).

Rohrzucker- und Milchzuckerserum greifen Raffinose nicht an (Abderhalden-Kapfberger).

Pentosen.

Von den Kohlenhydraten mit 5 C-Atomen, den Pentosen, die sämtlich, soweit bisher bekannt, zu den Aldosen gehören, finden sich im Pflanzenreich nur hochmolekulare Polysaccharide, die Pentosane, freie Pentosen dagegen überhaupt nicht (Lichtwitz). In der Natur sind bisher nur Arabinose, Xylose und Ribose aufgefunden worden (Abderhalden), l-Ribose nur in Form ihres Alkohols Adonit (Bach). Im tierischen Organismus finden sich von Pentosen als Bausteine der Nucleoproteide der Kernsubstanzen d-Ribose (Levene und Jacobs) oder vielleicht l-Xylose (Neuberg), die auch im Pflanzenreich weit verbreitet ist und in den genannten Substanzen des Pankreas zuerst aufgefunden wurde (Bang, Neuberg). Auch eine Leberpentose ist im Tierkörper sichergestellt (Bach). Die Frage nach der Natur der Organpentose ist von J. von Braun mittels des von ihm dargestellten Diphenylmethan-dimethyldihydrazins eindeutig dahin gelöst worden, daß die Organpentose mit d-Ribose völlig identisch ist. l-Xylose reagiert nicht mit diesem Reagens unter Dihydrazonbildung.

Die Methylpentosen, als deren Hauptvertreter die Rhamnose anzusehen ist, sind bisher nur im Pflanzenreich als Bausteine komplizierter Zuckerarten gefunden worden; ihr Vorkommen etwa in Zellbestandteilen ist noch unbekannt (Abderhalden).

Die Pentosane werden vom Pflanzenfresser besser, bis zu 25 Proz., aber immerhin auch vom Fleischfresser verwertet (Bach).

Von den freien Pentosen werden bei oraler Verabreichung von d-Arabinose 31 Proz., von l- 14,5 Proz. und von r- 28,5 Proz. wieder ausgeschieden (Neuberg und Wohlgemuth), von l-Rhamnose nur 8 Proz. (Voit).

An isolierten Darmschlingen werden die Pentosen langsamer und un-

vollkommener resorbiert als die Hexosen, am besten die Xylose, am schlechtesten die Arabinose (Nagano).

Bei subcutaner Injektion erscheint von Xylose und Arabinose ungefähr die Hälfte in 7 bis 12 Stunden wieder im Harn (Voit); nach genaueren Untersuchungen Neubergs mit Wohlgemuth 7,1 Proz, 36 Proz., 31,7 Proz. von der l-, d-, r-Modifikation der Arabinose. Von l-Rhamnose werden 8,3 von 9,7 und 11,9 von 19,5 in 20 Stunden wieder ausgeschieden (Voit).

Bei intravenöser Infusion verschwinden die Unterschiede zwischen den drei Modifikationen der Arabinose fast gänzlich (von l- 28,3 Proz., d- 31 Proz., r- 29 Proz. ausgeschieden).

Wenn also Pentosen, wie auch Pentosane der Nahrung, verbrannt werden können, so ist diese Toleranz doch keine unbeschränkte: schon nach dem Genuß pentosanreicher Früchte ist eine alimentäre Pentosurie ein häufiges, wenn auch oft unbeachtetes und harmloses, jedenfalls zur diabetischen Stoffwechselstörung in keiner Beziehung stehendes Vorkommnis. Die Verwertung reiner Pentosen hat ja gegenüber der von Pentosanen zumeist nur theoretische Bedeutung (Bach).

Weit wichtiger zumindest für die Erkenntnisse der physiologischen Chemie wie auch zur Vermeidung der Fehldiagnose eines Diabetes melitus sind die Forschungen über die konstitutionelle Pentosurie, wie sie zum Teil Gesunde, weiterhin aber auch Neurotiker, Alkoholiker, Morphinisten und schließlich Cocainisten betrifft. Sie ist keine Krankheit, verursacht keine Störung des Allgemeinbefindens, kommt häufig familiär vor und scheint von der Nahrung ganz unabhängig zu sein (Rosenberger). Bis zum Jahre 1913 waren im ganzen 43 Fälle, meist in Deutschland, bekannt geworden (Romani). Neuerdings sind 7 Fälle von Cammidge und Howard beschrieben worden.

Die ausgeschiedenen Pentosen werden als d-, l-Arabinose (Neuberg, Schüler, Bach), d-, l-Arabinose mit Überwiegen der l-Komponente (af Klercker), l-Arabinose (Steudel-Brigl, af Klercker), d-Arabinose (Schüler), d-Xylose (Zerner-Waltuch), d-Ribose (Levene und La Forge) beschrieben. Bisweilen findet sich daneben Traubenzucker im Harn (Cammidge und Howard); in seltenen Fällen l-Xylose bei Diabetes (Bach). Die Ausscheidung von Arabinose kann nicht verwundern, denn auch in vitro findet sich (mit Alkali) ein Übergang Arabinose ⇄ Ribose (van Ekenstein und Blanksma).

Der ganze Pentosenvorrat des Organismus kann, trotzdem sich Pentosen (in geringerer Menge allerdings als im Pankreas) im ganzen Organismus finden, kaum als genügend hoch veranschlagt werden, um die Pentosurie (bis 36,0 täglich) zu erklären (Grund). Da außerdem Arabinose weder im Körper noch in der Nahrung vorkommt, muß sie vom Pentosuriker neu gebildet werden, soweit sie nicht aus d-Ribose stammt. Vielleicht liegt ein Zusammenhang mit dem Eiweißumsatz vor, denn Hunger und Unterernährung bedingen eine deutliche Verminderung der Pentosenausscheidung, auch besteht ein Parallelismus zwischen der stündlichen Pentosen- und Gesamt-N-Ausscheidung (af Klercker). Vielleicht ist

die essentielle Pentosurie eine Folge mangelhafter Leberfunktion (Cammidge und Howard). Als Muttersubstanz ist wohl d-Galaktose anzusehen (Neuberg); der sterische Bau, die Neigung, in optisch inaktive Modifikationen überzugehen, weiterhin die vermehrte Ausscheidung bei Laktose- oder Galaktosegaben sprechen dafür (af Klercker, Schüler, Tintemann, Erben, Bial-Blumenthal, Luzzatto); Dextrose und Lävulose beeinflussen die Pentosurie nicht (Tintemann). Vielleicht entsteht die Harnarabinose durch Oxydation aus den Galaktosiden des Cerebrins, nach Neubergs Ansicht über die Organpentose jedenfalls nicht aus Nucleoproteiden, deren l-Xylose ihrer weit von der Arabinose abweichenden Konfiguration wegen keine direkte Umwandlung in diese gestatten würde.

Nach Emil Fischer ist, wie auch bei seinen Zuckersynthesen, das primäre Produkt die razemische Form, deren eine Komponente im biologischen Prozeß verwertet wird. Wird die r-Modifikation ausgeschieden, dann ist die Synthese an einer Stelle erfolgt, an der ihre Zerlegung in die optisch aktiven Komponenten nicht mehr erfolgen kann (Neuberg-Wohlgemuth).

Die Mannigfaltigkeit der Befunde erinnert jedenfalls an die Umlagerungen der Hexosen im Tierkörper und macht das Wesen der Pentosurie nicht rätselhafter, als es auch vorher war (Lichtwitz).

Welche Aussichten eröffnen nun die Ergebnisse der experimentellen Forschungen hinsichtlich der Verwendung der genannten Zuckerarten für Diagnostik und Therapie?

Beim Traubenzucker ließe sich die verlängerte Erhöhung des Blutzuckerspiegels bei Lebererkrankungen vielleicht als diagnostisches Hilfsmittel verwerten. Die leichte Resorbierbarkeit und die fast quantitative Ausnutzung läßt die Dextrose weiterhin als vorzüglich geeignetes Nährmittel erscheinen bei Erkrankungen, die eine Ernährung auf natürlichen Wegen unmöglich machen, bei Inanitionszuständen, hier in verstärkter günstiger Wirksamkeit durch die allgemeine Beeinflussung des Stoffwechsels in erwünschter Richtung, besonders in gemeinschaftlicher Zufuhr mit weit abgebauten Eiweißkörpern. Nach den experimentellen Erfahrungen über die antiseptische, gerinnungshemmende und andererseits blutstillende Wirkung können auch in dieser Richtung Behandlungserfolge erwartet werden. Die hervorragende, einschneidende Herz- und Gefäßwirkung berechtigt zu großen therapeutischen Hoffnungen bei Erkrankungen in diesem System. Die befriedigenden Beobachtungen über den gänzlichen oder fast gänzlichen Rückgang der Harndextrose durch Invertasezufuhr weist auf eine Möglichkeit zur Bekämpfung der diabetischen Glykosurie hin; also eine Unterstützung der diätetischen Diabetesbehandlung. Die vorzügliche harnfördernde Wirkung endlich läßt den Traubenzucker als brauchbares Diureticum erscheinen.

Die ähnlich gute Ausnutzung der Lävulose dürfte einer parenteralen Ernährung ebenfalls zugute kommen — wenn nicht die beobachteten erheblich größeren schädigenden Wirkungen sehr zur Vorsicht mahnten; in

kleineren Gaben kann der Fruchtzucker aber vielleicht den Traubenzucker in der Ernährung Diabetischer ersetzen. Auf Grund der Sachsschen Forschungen ist eine erfolgreiche Methodik der Leberfunktionsprüfung zu erwarten.

Die Ergebnisse der parenteralen Rohrzuckerzufuhr ermutigen nicht zu einer extrabuccalen Ernährung — abgesehen von den nephritischen Erscheinungen sind bei der ersten Gabe die resorbierten Mengen zu gering; bei weiterer Zufuhr ist die Ausnutzung ja erheblich gebessert, wir haben jedoch im Traubenzucker einen weit einfacher und leichter, dazu in noch höherem Grade ausnutzbaren Nährstoff der Kohlenhydratreihe. Eher bieten sich — sogar recht gute — Aussichten bei Verwendung zur Antisepsis und Blutstillung auf Grund der auseinandergesetzten antibakteriellen bzw. gefäßkontrahierenden Eigenschaften, weiterhin zur Bekämpfung übermäßiger Drüsensekretion.

Die übrigen Zuckerarten eröffnen im allgemeinen keine günstigen Aussichten — wenigstens bei parenteraler Zufuhr zu Ernährungszwecken; nur lösliche Stärke und Maltose werden gut resorbiert und glykogenisiert bzw. verbrannt; die größere Umständlichkeit ihrer Darstellung macht sie jedoch dem Traubenzucker nicht konkurrenzfähig.

Galaktose wird nach den Tierversuchen ein gutes Leberdiagnosticum abgeben können. Die dem Traubenzucker gleichkommende vorzügliche Wirkung auf das Ringerherz läßt bei diesem Zucker ebenso große Erwartungen zu wie bei jenem.

Als „körperfremder" Substanz für den erwachsenen Menschen kann vom Milchzucker nach den Schlayerschen Untersuchungen ein tieferer Einblick in die spezielle Nierendiagnostik erwartet werden derart, daß vasculär geschädigte von tubulär erkrankten Nieren objektiv unterschieden werden können. Auch als Diureticum zeigt Laktose Erfolge, besonders bei älteren Leuten.

Inulin schließlich dürfte in der Diabetestherapie der Lävulose gleichzusetzen, dieser sogar vorzuziehen sein, da es leichter erhältlich ist als diese.

II. Diagnostisch-therapeutische Verwendung.

Traubenzucker.

Wie schon im experimentellen Teil erwähnt, ist bei Leberkrankheiten, wie kardialer Leberschwellung, Carcinom, Cirrhose (Heiberg, Labbé und Bouchaye), eine langdauernde Erhöhung des Blutzuckerspiegels im Gegensatz zu Gesunden zu beobachten (Rohdenburg, Bernhard und Krehbiel; Nonnenbruch und Szyszka), die schon nach 35,0 intravenös auftritt (Thannhauser und Pfitzer) und als Ausdruck einer Störung des Zellstoffwechsels anzusehen ist (Bang); diese Glykämie wie auch nachfolgende Glykosurie kann jeden Grad erreichen, von der alimentären Form bis zum schweren Diabetes (Labbé-Bouchaye). Jedoch ist dieses Verhalten bei Leberkranken nicht einheitlich; neben parenchymatösen Leberaffektionen findet sich die gleiche Erscheinung auch bei Anämien

höheren Grades und schweren Leukämien (Grote), ein Hinweis darauf, daß für die Blutzuckererhöhung neben der Leberfunktion noch andere Momente in Betracht kommen müssen; mit Sicherheit ist daher aus dem Blutzuckerverhalten nicht auf eine krankhafte Leberfunktion zu schließen (Schwab) — ganz abgesehen davon, daß diese Methodik gar keinen spezifischen Ausfall für ganz spezielle Lebererkrankungen bietet.

Die geschilderte ausgezeichnete Resorbierbarkeit und Ausnutzungsfähigkeit gibt weiterhin Veranlassung zur Anwendung für Ernährungszwecke. Den besten, beinahe sogar vollkommenen Ersatz der oralen Nahrungszufuhr gewährt die Anwendung der Duodenalsonde. Ist diese nicht möglich, so kommt zunächst rectale Einbringung des Traubenzuckers in Betracht; in isotonischer Lösung, z. B. 27,0 Traubenzucker + 4,5 NaCl auf 1 Liter Wasser — die Praxis greift oft zu viel zu hoher Konzentration —, kann restlose Aufsaugung erfolgen, doch trifft es in praxi nicht immer zu; die Vergärung ist gering, daher tritt auch keine Darmreizung auf. Ist auch die rectale Ernährung nicht gebrauchsfähig, so muß zu parenteralen Gaben, unter Umständen auch als Ergänzung der rectalen, gegriffen werden; gerade mit dieser Kombination werden sehr gute Erfolge erzielt; rectal sind dann bequem 150 bis 200,0, intravenös 80 bis 150,0 resorbierbar. Die reine parenterale Ernährung wäre z. B. bei Reizzuständen im Enddarm oder auch höherer Darmabschnitte, bei Cholera und anderen schweren Durchfallskrankheiten, peritonitischen Entzündungen angezeigt. Mit dem Abfluß kleiner Zuckermengen (etwa 4 bis 8 Proz. der Zufuhr) muß gerechnet werden (von Noorden, Berendes, Enriquez, Cheinisse, Litchfield). Diese Glykosurie ist aber harmlos und der Zucker nur als Verlust zu buchen (v. Noorden). Die meisten Autoren treten für isotonische Lösungen ein, subcutan 5 Proz. (d. h. nahezu isotonisch), intravenös bis zu 10 Proz. (v. Noorden, Kausch, Friedemann, Alter, Berendes, Audain-Masmonteil), auch als Tropfinfusion mit sehr gutem Erfolge (Friedemann); neuerdings wird aber die strenge Einhaltung der Isotonie nicht mehr für notwendig erachtet, denn es erfolgt so schnelle Mischung mit dem Blute, daß es zu keiner schädigenden Wirkung der differenten Flüssigkeiten kommt; als Lösungsmittel ist destilliertes Wasser der NaCl-Lösung vorzuziehen (Kausch, Strauß); von Noorden empfiehlt sehr Ringer- und 10proz. Traubenzuckerlösung āā. Enriquez-Guttmann geben sogar hypertonische (30proz.) Lösungen, ohne schädigende Wirkungen zu beobachten. Bürger und Hagemann empfehlen möglichst konzentrierte Traubenzuckerlösungen (1,0 der 50proz. Lösung pro kg), um die Belastung mit großen Flüssigkeitsmengen zu vermeiden.

Mit den etwa isotonischen Lösungen können 1 bis 2 Liter täglich zugeführt werden, also 200 bis 400 Kalorien, nach Alter auch 3 Liter; mit den erwähnten hypertonischen etwa 1200 Kalorien, durch die Dauertropfinfusion in 12 bis 20 Stunden sogar 4 bis 5 Liter.

Mit diesen Infusionen sind hervorragende Erfolge bei hoher Gefahr für den Ernährungszustand, Inanition, kachektischen Zuständen, bei bedrohlicher Wasserverarmung der Gewebe infolge erschöpfender Durch-

fälle, Ruhr, Typhus, Cholera, Tetanus, Septikämie, überhaupt bei infektiös-toxischen Zuständen, schweren Vergiftungen (CO, $CHCl_3$), bei Ausgebluteten, unstillbarem Erbrechen Schwangerer und Hysterischer, mechanischer Oligurie, Urämie, Nephrose erzielt worden (Kausch und wie vorher), ferner bei Ösophagusstenose (Nutch-Ryffel), nach jeder größeren Operation mit zu erwartender erheblicher Chokwirkung, endlich in all den Fällen, in denen vor oder nach der Operation Acidose droht oder besteht (Burnham, Erlander-Woodyat).

Die Zuckerinfusionen sind überhaupt berufen, in allen Fällen, in denen es sich um eine augenblickliche Versorgung des Gefäßsystems mit Flüssigkeit handelt, die älteren Infusionen physiologischer NaCl-Lösung zu verdrängen (von Noorden). Denn der Organismus verträgt sie tadellos, der Blutdruck steigert sich, die Diurese steigt spontan, das Allgemeinbefinden bessert sich zusehends. Der Traubenzucker zeigt sich also als gut wirksames Analepticum. Ausgeblutete, Cholerakranke können so lange am Leben erhalten werden, bis Ernährung auf natürlichem Wege wieder möglich ist (Kausch).

Die zuverlässige Wirkung bekundet sich auch in einer großen Reihe verschiedenster Infektionszustände zu einer Zeit, in der das Myocard auf die verschiedenen üblichen therapeutischen Anregungen nicht mehr reagiert und der Ernst der Lage durch anhaltende Oligurie bekundet wird. Injektion nach Aderlaß erzeugt gute Diurese, die es erlaubt, die langsamer eintretende Wirkung der Herzmittel abzuwarten (Enriquez und Guttmann).

Der nierenschädigenden Wirkung des Kochsalzes wegen ist dessen Ersatz durch den dem oxydativen Abbau unterliegenden Traubenzucker bei Cholera mit ihren so häufigen Nierenläsionen, bei Urämie und Eklampsie sehr empfehlenswert; Traubenzucker ist dem Rohrzucker vorzuziehen, denn die größere Zahl der bei gleichem Prozentgehalt gelösten Moleküle bewirkt einen stärkeren osmotischen Druck und so eine reichlichere Hydrämie (Bürger und Hagemann; Litchfield; Strauß, Kausch).

Alle Autoren bekunden übereinstimmend, daß schädigende Wirkungen bei den Infusionen nicht beobachtet wurden, es treten keine oder nur wenig größere Beschwerden als bei NaCl auf, auch bezüglich der Schmerzhaftigkeit. Hypo- und hypertonische Lösungen sollen örtliche Reizwirkung ausüben (v. Noorden). Das Absinken der N-Ausscheidung (im Tierexperiment) findet sich in der menschlichen Therapie bestätigt. Büdingen verabreicht meist 200 ccm der 20proz. Lösung; etwa auftretende Beschwerden, wie Schmerz an der Einstichstelle oder Schlaflosigkeit, sind gering und bei verbesserter Technik ziemlich selten geworden. Von erheblicheren Erscheinungen ist kurzdauerndes, höchstens einen Tag lang anhaltendes Fieber zu erwähnen. Ein Frühfieber (nach 2 Stunden) ist auf Mangel an Asepsis zurückzuführen, ein Spätfieber (nach 4 Stunden) auf erhöhte Wärmebildung infolge der Verbrennung des zugeführten Zuckers (Bernstein-Falta) oder vasomotorische Einflüsse (Büdingen). Schenk beobachtet stets Fieber, das bei Erhöhung der Konzentration

auf 30 Proz. sehr angreifend wurde (1 bis $1^1/_2$ Stunden nach der Infusion Schüttelfrost, Temp. 39,5 für mehrere Stunden; eigenartigerweise keine Glykosurie, wohl infolge des durch die Hyperthermie vermehrten Energieumsatzes). Wells und Blankinship halten diese bisweilen auftretenden Symptome sogar für den therapeutischen Erfolg für günstig.

Das Frühfieber, das sich bei sterilem Zucker häufiger als bei NaCl findet, auch höher ansteigt und länger anhält als bei diesem (Bingel), bei dem es der Ausdruck einer spezifischen, pyretogenen Wirkung des Na-Kations sein soll (L. F. Meyer), gleicht mit seinen kurzen, heftigen, mit Schüttelfrost verbundenen Attacken dem „anaphylaktischen Fieber"; wahrscheinlich ist es durch die Wirkung kleinster Verunreinigungen infolge von anhängendem Protein bzw. Proteinabkömmlingen hervorgerufen (von Noorden, Walterhöfer), vielleicht auch durch eine physikalisch-chemische Zellschädigung (Finkelstein), die gar nicht durch den Zucker selbst veranlaßt ist, da sie auch bei NaCl auftritt (Schaps); jedenfalls scheint die Hypertonie dabei eine Rolle zu spielen, denn bei isotonischen Lösungen tritt das Fieber bei Menschen (Weinland) und Tieren (Heilner) nicht auf. Bei Verwendung chemisch reiner Substanzen und destilliertem Wasser ist es übrigens viel seltener, bei „Calorose" (s. u.) gar nicht zu beobachten (von Noorden). Andererseits soll sogar schon Genuß verhältnismäßig kleiner Traubenzuckermengen bei „Prädisponierten" (Walterhöfer), Kindern und Säuglingen (Finkelstein) Temperaturen hervorrufen können; — von anderer Seite (Cobliner) werden diese Angaben ausdrücklich abgelehnt. Die Beobachtungen und ihre Erklärungen insbesondere sind also sehr widersprechend; Büdingen, der wohl die größten Erfahrungen auf dem Gebiete der Zuckerinfusionen besitzt, betont jedenfalls, daß er wohl früher dieses Frühfieber beobachten konnte, jetzt aber bei peinlich genauer Technik und sorgfältigsten aseptischen Maßnahmen nicht mehr.

Wegen des in der Kriegszeit eingetretenen Mangels an Ausgangsmaterialien zur Darstellung (Stärke und H_2SO_4) und des hochgestiegenen Preises des Traubenzuckers führte Kausch als Ersatz Invertzucker („Calorose") ein, der aus Rohrzucker durch Hydrolyse mit Weinsäure gewonnen wird. Die Erfolge und Verträglichkeit sind gleich gut wie bei Traubenzucker (Kausch, von Noorden, Büdingen, Friedemann); nur nach Versuchen am Rückenmark wird der Traubenzucker in der Calorose viel schlechter ausgenutzt als der reine, der N-Umsatz gegenüber Dextrose und Lävulose wie 4:3 gesteigert, so daß also die erwünschte Sparwirkung nicht in gleich hohem Maße eintritt (Hirschberg).

Abgesehen von diesen Allgemeinwirkungen sind auch vorzügliche spezifische Einwirkungen zu erzielen.

Auf Grund der antikabteriellen experimentellen Erfahrungen empfehlen Brunetti und Benians 25proz. flüssige Glukose bei Schleimhauteiterungen (Ozäna, Fluor albus) als Pinselungen, Piering als Scheidendesinfiziens. Da der beträchtliche physiologische Gehalt der Vagina an Gärungsmilchsäure in pathologischen Fällen erheblich verringert ist, ist das Einbringen größerer Zuckerdepots in die Geburtswege bis zum Uterus

hinauf prophylaktisch nach Geburten wie auch therapeutisch bei beginnendem Puerperalfieber aussichtsvoll (Kuhn). Der antitoxischen und die Fibrinausscheidung hemmenden Wirkung wegen empfiehlt derselbe Autor den Traubenzucker bei Peritonitis; die Verklebung der Darmschlingen wird verhindert, die Sekretion angeregt. Da auch innerhalb des Gefäßsystems die Gerinnung gehemmt wird, kann die Dextrose auch als Prophylacticum gegen Trombose Verwendung finden.

Die hochkonzentrierte, etwa 20 proz. Lösung ist auf Grund der auseinandergesetzten experimentellen Ergebnisse wie auch ihrer klinischen Auswertung ein gutes Blutstillungsmittel, z. B. bei schweren Magenblutungen, Typhus mit heftigen Darmblutungen (Kausch), Hämoptoe (Loewy), überhaupt den verschiedenartigsten inneren Blutungen und auch bei Blutern (Schreiber, Stühmer). 200 ccm genügen (Schreiber). Loewy sieht nur bei Darmblutungen und leichtem Bluthusten günstigen Erfolg. Den ja auch zur Blutstillung mit ausgezeichnetem Resultat angewandten NaCl-Infusionen (von den Velden) gegenüber könnte man der gleichartigen Traubenzuckerzufuhr in einer Reihe von Fällen vielleicht deshalb den Vorzug geben, weil hier — wenn auch nur geringe — Mengen Nährmaterial zugeführt werden, die ausgebluteten oder stark blutenden Kranken unter Umständen sehr wertvoll sein können. Schenk findet die Gerinnung sogar noch stärker beschleunigt als bei NaCl; der Höhepunkt liegt $^1/_2$ bis 1 bis $1^1/_2$ Stunden nach der Injektion, also ähnlich wie bei NaCl.

Eine nach den bisherigen Auseinandersetzungen über das Verhältnis zwischen Traubenzucker und Infektion höchst überraschende und unerwartete, den geschilderten Erfahrungen durchaus entgegengesetzte Tatsache ist es nun, daß Staphylomykosen, und zwar besonders schwerere wie Karbunkel und paranephritische Staphylokokkenabszesse, durch Zuckergaben in ihrer Entwicklung geradezu gefördert werden. Die Assimilationskraft läßt eben bei diesen Erkrankungen so stark nach, daß es zu bedeutender Hyperglykämie kommt; und diese spielt unter den Bedingungen, die die Disposition zu Staphylokokkenerkrankungen abgeben, eine so bedeutende Rolle, daß ohne sie eine Entstehung besonders der beiden genannten Erkrankungen nicht möglich ist.

Hier ist also gerade Zurückhaltung in Kohlenhydratgenuß geboten! Streptokokkenerkrankungen zeigen übrigens dieses Bild nicht (Seitz).

Was weiter die Ausnutzung der Versuchsergebnisse am Ringerherzen anbetrifft, so haben sie in der Klinik und Therapie der Herzkrankheiten eine umfassende Würdigung erfahren, die gerade bei der erforderlichen, peinlich sorgfältigen und wohl zu differenzierenden Behandlung auf diesem Gebiete neue, mit gutem Erfolge beschrittene Wege eröffnet haben.

Zu diesen experimentellen Erfahrungen kommt hinzu, daß gerade weniger kräftige Herzen unter stärkerer Muskelarbeit, besonders bei ungenügender Nahrungszufuhr, erheblich leiden, da dann die Muskulatur dem Blut mehr Zucker entzieht, als aus den Glykogenlagerstätten geliefert werden kann; mangelt es dazu noch an Reservevorräten im Herzmuskel selbst, so muß darunter die Versorgung dieses wichtigen Organs leiden,

die sich bis zum Herztod aus Nahrungsmangel steigern kann (Lorand, Büdingen); denn die Menge des Herzglykogens dürfte zum großen Teil vom dem Überschuß an Zucker im Blut abhängen, weshalb bei ständiger Mehrarbeit, also sinkender Herzkraft, künstliche Erhöhung des Traubenzuckerangebotes am Platze sein dürfte (Büdingen). Lorand führt deshalb einem muskelschwachen Herzen gern Honig oder den Saft süßer Trauben zu. Auch Adamkiewicz empfiehlt den Zucker lebhaft bei Herzkrankheiten als Nahrungsmittel und Medikament zugleich, Piering zur Hebung der Herzkraft bei Herzkranken, Schwangeren und Gebärenden.

Der rectalen Infusion isotonischer Lösungen (5,4 Proz.) — höher konzentrierte reizen zu sehr die Darmschleimhaut — mit ihrer noch besseren Ausnutzbarkeit unter Erhöhung des Zuckerspiegels (Lüthje) ist aber bei Schwerkranken die parenterale Zufuhr vorzuziehen; dafür sprechen verschiedene Gründe wie Kollapsgefahr, Darmgärung, Blasenbeschwerden und insbesondere die Bestimmbarkeit der Menge des wirklich aufgenommenen Traubenzuckers. Die Systematik, Technik und das Indikationsgebiet dieser parenteralen, in der Hauptsache intravenösen Zufuhr auf sichere Grundlagen gestellt und ausgebaut zu haben, ist besonders das Verdienst Büdingens, der mit gutem Erfolge die experimentellen Erfahrungen auf die Klinik übertrug.

Vor Anwendung der Traubenzuckerinfusionen besaßen wir kein bestimmtes Nahrungsmittel für den Herzmuskel, das dessen Leistungen, besonders im Zustande seiner Unterernährung unmittelbar verbessert und seine Kraftvorräte vermehrt. Früher hielt man eine ausreichende allgemeine Ernährung auch für das Nahrungsbedürfnis eines solchen Herzens für zweckmäßig und gerecht, befürchtete aber, daß ein Zuviel an Speisen eine Überlastung bedeute und der Schonung eines schwachen Herzens entgegenarbeite. Mittelbare Erleichterung geben ja Carellkuren, die aber eine Unterernährung bedeuten. Auch Digitalis erhöht nicht den Kräftevorrat des Herzens. Im beschränkten Umfange trägt allerdings eine geeignete medikamentöse Behandlung (Fe, As) zur besseren Ernährung des Herzmuskels bei. Auch NaCl-Lösungen üben ja einen Reiz aus, der aber nur die noch vorhandenen Kräfte ausnutzt, während Traubenzucker neue Energie zuführt, wie die erwähnten Tierversuche erweisen. Nach allen Experimenten bildet die Dextrose des Blutes die Hauptquelle der Herzmuskelkraft, hat als solche eine erstaunliche Konstanz im Kreislauf, die Fähigkeit, sich in Form des Glykogens als Reservestoff in die Herzmuskelfasern einzulagern und umgekehrt die meiste Bereitschaft, sofort, auch unter ungünstigen Bedingungen, nämlich bei O-Mangel, durch ein diastatisches Ferment im Herzmuskel sich wieder zu zersetzen und chemische Energie zu liefern.

Andere Nahrungsstoffe kommen als Kraftspender nicht in Betracht: Aminosäuren kann das Herz nicht abbauen, über Fettverbrauch liegen keine Untersuchungen vor; nur der Äthylalkohol ist in kleineren Gaben für das geschwächte Herz eine gewisse, aber nicht nachhaltige Energiequelle; es bleibt also in der Tat nur der Traubenzucker als Nährmittel.

Als Hauptindikationsgebiet betrachtet Büdingen die von ihm als

„hypoglykämische Cardiodystrophien" definierten Ernährungsstörungen des Herzmuskels, die auf Blutzuckermangel zurückgeführt werden müssen, soweit sie nicht durch mechanische Hindernisse in der Durchblutung bedingt sind oder auf funktionellen Ursachen beruhen. Diese Ernährungsstörungen können bei den verschiedensten Herzkrankheiten auftreten, wie Myocarditis, Coronarsclerose, Gefäßnervenstörungen (zeitweise wiederholte oder ständige Coronarverengerung), zunehmende Stenosierung eines Ostiums. Als Hauptsymptome sind anzuführen: Blutzuckerwert unter 0,06 Proz.; Druckbeschwerden in der Herzgegend (aber ohne Todesangst!); Herabsetzung der körperlichen Leistungsfähigkeit; in einer großen Zahl der Fälle leise Basaltöne.

Diese Symptome und die subjektiven, von der Erkrankung ausgehenden Beschwerden gehen unter geschilderter Behandlung zurück; der günstige Einfluß auf die Mißempfindungen in der Herzgegend ist darauf zurückzuführen, daß der Traubenzucker auch eine wichtige Quelle der Nervenkraft ist, besonders geeignet, die Tätigkeit der Nervenzentren zu erhalten, die bei genügender Dextrosezufuhr ganz von dieser bestritten wird — das gilt wohl auch für die Herzganglien (Winterstein). Der Zuckerspiegel steigt bis zur Norm, indem wohl durch osmotische, Diffusions- und Nährreize die Leber zu vermehrter Zuckerabgabe ans Blut angeregt wird, wofür auch die Freund-Popperschen Untersuchungen sprechen. Die nachhaltige Wirkung noch nach 3 bis 4 Jahren ist vielleicht auf diese vorteilhafte Beeinflussung des Zuckerstoffwechsels in der Leber oder im Herzen im Sinne einer besseren Verarbeitungsfähigkeit zurückzuführen.

Druckschmerzen, auch im Plexus brachialis, schwinden, ebenso Reizhusten, der Pulsus irregularis extrasystolicus; der erhöhte Blutdruck sinkt, der Herzschatten verkleinert sich; die Diurese steigt, so daß Stauungserscheinungen verloren gehen (auch eine cardiale Wirkung der Infusionen); Nykturie verliert sich, was auch ein Beweis für die Besserung der Herzarbeit ist. — Bei Herzschwäche mit Tachycardie ist infolge der Infusionen Absinken der Pulsfrequenz zu beobachten (Büdingen, Kausch).

Die günstigen Erfahrungen Büdingens bei der Behandlung von Herzkrankheiten werden von verschiedenen Autoren bestätigt (Pfalz; Friedemann, der die Infusionen daher auch als Vorbereitung zu eingreifenden Operationen bei schwachen Leuten empfiehlt; Enriquez bei Zuständen von Hypo- und Asystolie). Nonnenbruch und Szyszka dagegen konnten eine objektive Behebung oder Besserung einer Kreislaufinsuffizienz in keinem Falle einwandfrei als Folge der Zuckerinfusionen betrachten, jedoch zeigte sich auch in diesen Fällen eine erhebliche subjektive Erleichterung. Lichtwitz dagegen sieht nicht so große Erfolge und verlangt Untersuchungen darüber, ob die Hypertonie oder die Geschwindigkeit, mit der die größeren Zuckermengen in den Kreislauf kommen, den besseren Erfolg gegenüber der früher verwandten isotonischen Lösung bedingen. Vielleicht handelt es sich außer um Kräftigung des Herzmuskels auch um osmotische Effekte, die die geschilderten günstigen Wirkungen hervorbringen (Bürger und Hagemann); für diese Anschauung spricht auch die Beobachtung Kümmels, der bei

gleichartig angewandten NaCl-Lösungen (10 Proz.) ebenfalls starke analeptische Wirkungen sah. Auch Bernstein und Falta wollen über das Zustandekommen der günstigen Wirkung noch kein abschließendes Urteil abgeben; abgesehen von der inneren Hyperglykämie (vgl. S. 652) zeigt der respiratorische Quotient, daß der Überschuß in viel höherem Maße verbrannt als zur Glykogenaufspeicherung verwandt wird.

Die intravenösen Traubenzuckerinfusionen empfiehlt Büdingen weiterhin bei Infektionen wie Pneumonie, septischem Fieber, Gelenkrheumatismus; außer der Stützung des Herzens kommen hier wohl noch die antiseptischen Eigenschaften fördernd hinzu.

Lüthje verwandte derartige Injektionen (isotonisch) mit ermunterndem Erfolge bei Diabetes in angezeigten Fällen; bei Pneumonie, besonders Grippepneumonie, Meningitis, Abdominaltyphus, septischer Peritonitis wie überhaupt schweren Infektionskrankheiten sahen Eberle, Korbsch, Litchfield, Wells und Blankinship, Erlanger und Woodyat, Wilder und Samsun, Enriquez gute Erfolge; Blank beobachtete bei Vergiftungen mit Knollenblätterpilzen einen Rückgang der Sterblichkeit von 60 bis 80 Proz. auf 10 Proz., einen „zauberhaften" Erfolg. Bei chronischen Nephritiden mit Azotämie sind die Injektionen kontraindiziert (Rathery und Boucheron bei 3 Fällen). Andere Autoren ziehen die rectalen Gaben den oralen vor (Lüthje, Orlowski, Arnheim, Bálint). Daß Zuckerkranke trotz ihrer Hyperglykämie herzkrank werden können, hängt mit der sinkenden Aufnahmefähigkeit des Diabetikerherzens für Zucker zusammen (Büdingen, Knowlton-Starling). Auf Grund der La Francaschen Invertaseversuche sucht Schnée durch ein „Fermocyl" genanntes, Invertin und Pankreasfermente enthaltendes Präparat, die diabetische Glykosurie zu bekämpfen; in 50 Proz. der Fälle soll diese herabgesetzt sein; ein abschließendes Urteil ist noch nicht zu fällen; Lenné sah gar keine Erfolge.

Fruchtzucker.

Zu Ernährungszwecken wird die Lävulose in erheblich geringerem Maße verwandt als der Traubenzucker, da sie ein spezifisches Reizmittel für die Darmperistaltik darstellt und sehr schlecht bei enteraler Zufuhr vertragen wird (von Noorden), wie ja auch die Tierversuche zeigten.

Parenteral ist die Verträglichkeit eine erheblich bessere, bei dieser Anwendung ist der Fruchtzucker dem Traubenzucker gleichzustellen; bei der Caloroseverwendung werden beide Zuckerarten ja auch in gleichen Mengen zugeführt. Zu isolierten Lävulosegaben liegt aber im allgemeinen kein Grund vor, nur manche Diabetiker sollen für Lävulose eine größere Toleranz als für Dextrose haben, die allerdings nach wiederholter Darreichung sinkt (Lichtwitz). Die bessere Verwertung der Dextrose gegenüber mag mit der rascheren Aufnahme und Verbrennung zusammenhängen*). Bei Coma diabeticum wird daher gewöhnlich Lävulose verab-

*) Injektion bei Gesunden, Arthritis, Tuberkulose, Typhus abd. ergibt fast durchweg Leukocytensturz, Vermehrung der Milchsäure, Anstieg des Blutzuckers (Lindner-Moraczewski) — ein nicht verwertbarer Befund.

reicht, nur im Notfall Invertzucker oder Dextrose (Tögel, Brezina und Durig-v. Noorden).

Die Hauptbedeutung des Fruchtzuckers in der Klinik stellt aber ihre Verwertung bei der Leberfunktionsprüfung dar. Im Verfolg der Sachsschen Experimentalforschungen begründete Strauß eine Methodik der speziellen Leberdiagnostik.

Bei oralen Gaben von 100,0 (Strauß), 50,0 (Hohlweg), oft sogar nur 30,0 (Aray) tritt bei zweiffelloser Parenchymschädigung und -destruktion der Leber (Posselt), auch bei Kindern schon bei geringsten Graden von Leberinsuffizienz (Brun) eine alimentäre Lävulosurie auf, während es ja normalerweise höchstens zu einer Glykosurie kommt; nur in 10 bis 12,5 Proz. der Lebergesunden ist Lävulose auch im Urin nachweisbar (Strauß, Frey, Goodmann — nur Curchmann gibt 24 Proz. an).

Insbesondere bei Icterus catarrhalis (91 Proz.) und Cirrhose (92,5 Proz.) sowie (nach Aray) auch bei hochgradiger Leberlues und andersartigen Schrumpfungsprozessen gehört der positive Ausfall der Probe zu den Regelmäßigkeiten, weiterhin bei chronischem Choledochusverschluß durch Stein, während bei Verschluß durch Tumor und bei Cysticussteinen der Ausfall negativ ist (Strauß, Hohlweg, Falk-Saxl, Frey, J. Bier, Aray, Curchmann, Goodmann). Da bei chronischer Stauungsleber die Lävulosurie nicht auftritt, sind die Lävulosegaben ein gutes Differential-Diagnosticum zwischen dieser und Cirrhose (Goodmann), höchstens bei längerem Bestehen kann der Ausfall auch bei der Stauungsleber positiv sein, aber dann nur in mäßigem Grade (Hohlweg).

Bei Tumoren findet sich keine oder nur geringe Lävulosurie (25 Proz.. Falk-Saxl), selbst wenn sie beträchtliche Teile des Lebergewebes einnehmen (Borchardt, Hohlweg), und ebenso nicht bei Parasiten, Gallensteinen, Leukämieleber (Aray). In der Regel findet sie sich allerdings bei Intoxikationen und Infektionen (93 Proz., Falk-Saxl), selbst ohne nachweisbare anatomische Veränderungen in der Leber infolge vorübergehender, durch die Infektion bedingter Ernährungsstörungen und Schädigungen der Leberzellen durch die Infektionserreger; bei Fieber ist die Lävuloseprobe daher ohne diagnostischen Wert; einfache erhöhte Temperatur verursacht (beim Tier) dagegen keine Toleranzherabsetzung (Schmidt, v. Sabatowsky). Wehrle stellt den Wert der Probe deshalb überhaupt in Frage, jedoch wird nur selten zugleich höheres Fieber bestehen.

Der Häufigkeit geringer Lävulosurie wegen auch bei anderen Lebererkrankungen als Icterus catarrhalis, Cirrhose und Choledochus-Steinverschluß dürfen aber überhaupt nicht die geringsten Grade schon für pathognomonisch angesehen werden (Curchmann).

Es sind auch Fälle alimentärer Lävulosurie bei gesunden Schwangere (Gräfenberg, Reichenstein, Schröder) und bei alten Leuten ohne besonders nachweisbare Leberveränderungen (Coppioli) beobachtet worden; vielleicht ist die Funktionstüchtigkeit der Leber im Alter herabgesetzt. Ebenso tritt bei lebergesunden Kindern nach wiederholten, kurz aufeinander folgenden Gaben Überlastung der Leber ein, bei größeren

Intervallen oder dauernden kleinen Gaben Gewöhnung; die Toleranzgrenze ist hier an und für sich relativ hoch (4,0 auf 1 kg) und nimmt mit steigendem Alter ab (Schede).

Franke beobachtet alimentäre Lävulosurie sogar bei chronischen Nephritiden, besonders solchen mit wesentlicher Parenchymschädigung. und führt seine Feststellungen auf veränderte Ausscheidungsverhältnisse der Niere zurück. Die Lävuloseprobe löst weiterhin oft eine vorher nicht vorhandene Urobilinurie, seltener Urobilinogenurie aus, was eine stärkere Leberschädigung anzeigt als der alleinige positive Ausfall der Prüfung (Gerhartz). Schirokauer will nach Traubenzucker eine stärkere Hyperglykämie beobachtet haben als nach Fruchtzucker, hält daher die Annahme einer spezifischen Toleranzschädigung für Lävulose nicht für genügend gestützt und eine brauchbare Leberfunktionsprüfung genannter Art nicht für ausreichend; er empfiehlt daher gleichzeitige Prüfung der Toleranz für Dextrose und Lävulose — von anderer Seite wurde diese Forderung nicht aufgestellt.

Trotz der Einwände gegen den Wert der Probe erscheint, in Übereinstimmung mit den meisten Autoren, diese als wertvolles spezifisches Diagnosticum zur Unterscheidung der drei in der Hauptsache genannten Lebererkrankungen: Cirrhose, Icterus catarrhalis und Choledochus-Steinverschluß. Die anderen genannten Zustände und Erkrankungen können schon mit Hilfe der üblichen Untersuchungsmethoden ausgeschlossen werden.

Rohrzucker.

Die Ausnutzung des Rohrzuckers bei der Ernährungstherapie ist bei oralen Gaben ja bekanntlich gut, auch rectal liegen die Verhältnisse noch einigermaßen günstig, da es an Invertase nur selten fehlt; doch ist die Resorption nicht so sicher wie beim Traubenzucker (von Noorden); die intravenöse Zufuhr ist unbrauchbar, da er fast quantitativ wieder ausgeschieden wird.

Seine therapeutische Anwendung — zur diagnostischen fehlen die Vorbedingungen — ist jedoch trotzdem eine mannigfache.

Seit mehr als 30 Jahren, zuerst empirisch, späterhin auf Grund der experimentell erforschten antiseptischen Eigenschaften wird er wieder in der Wundbehandlung verwandt, nachdem er schon im 17. Jahrhundert bei jauchenden, faulenden Wunden angewendet wurde. Billroth empfahl ihn dann bei Hospitalbrand.

Er ist für diese chirurgischen Zwecke dem Traubenzucker gleichzustellen. Frische, ausgedehnte, verschmutzte Weichteilwunden reinigen sich vorzüglich (Meyer). Statt der schmierigen, trockenen Flächen und des spärlichen trüben Sekretes erscheint reichlich Eiter, unter starker Sekretion vollzieht sich eine rasche Säuberung; Beläge verschwinden, Nekrosen stoßen sich ab; kräftige, frische Granulationen schießen auf, Epithelisierung wird angeregt. Vorsicht ist nur bei Blutungsgefahr, z. B. bei ausgedehnten Wunden, am Platze wegen der leicht und heftig auftretenden Nachblutungen, wenn vorher nicht Unterbindung und Umstechung ausgeführt

wurden (Magnus, Meyer, Lexer, Barbo, Fackenheim). Auch Unterschenkelgeschwüre und große Wunden nach akuter und chronischer Osteomyelitis behandelt Magnus so mit günstigem Erfolge, Baeumer postoperative Bauchdeckenphlegmonen in gleicher Weise durch Aufstreuen von Rohrzucker. Alle übrigen Wundpulver sollen durch den Rohrzucker entbehrlich gemacht werden (Hercher).

Kuhn spült bei diffuser Peritonitis die Bauchhöhle, besonders wegen der fibrinhemmenden und sekretionsanregenden Eigenschaften; auch werden Zersetzungsvorgänge in Schranken gehalten, die Endothelien geschont — wie beim Traubenzucker. Besonders bei umschriebenen Abscessen und Spätfällen der Peritonitis empfiehlt er, konzentrierte Zuckerlösungen in der Bauchhöhle zurückzulassen. Bei Septikämie zeigen sich die gleichen Erfolge wie mit Traubenzucker (Audain-Masmonteil).

Intramuskuläre Rohrzuckerinjektionen erzeugen auch die gleichen Herdreaktionen wie Milch; Hasenbein sah entsprechende Heilerfolge bei Gonorrhoë, besonders der Cervix. Ursache ist meist die anfängliche Zunahme der Entzündungserscheinungen mit nachfolgendem Abklingen, also ein Heilungsvorgang. Rein praktisch hat diese Therapie vor den Proteinkörpern und Silberkolloiden den Vorzug, geringere Allgemeinerscheinungen zu verursachen und deshalb weniger schädlich zu sein.

In der Gynäkologie bewährt sich der Rohrzucker als Palliativum inoperabler Portiocarcinome, deren Jauchung und Blutung sich rasch verringert unter Besserung des Allgemeinbefindens (Berczeller), bei heftigem Pruritus, eitrigen Cervixkatarrh (Henkel), Portioerosionen und Fluor (Zweifel).

Nach Mastoidoperationen schafft der Rohrzucker gute aus schlechten Granulationen (Soherr).

Auf Grund der sekretregulierenden Eigenschaften führten in den Kriegsjahren italienische und französische Autoren (Lo Monaco, Pacitto, Lucherini, Chassaigne, Guibert, Médevielles) eine Behandlung der Lungentuberkulose mittels intramuskulärer Rohrzuckerinjektionen ein, womit sie emphatisch gepriesene, ausgesprochene Heilwirkung erzielt haben wollen. Über die Grundlagen und ihre Fehler wurde schon berichtet (S. 667, 669). Eine Spina ventosa sollte nach 12 Injektionen verschwunden sein; sogar 2 Meningitiden wurden in kurzer Zeit „geheilt“! Augenfällige Entfieberung in den meisten Fällen.

Bei der Nachprüfung durch reichsdeutsche (Ederle, Gerber, von Noorden, Hasenbein), deutsch-schweizerische (Bodmer, von Schulteß-Rechberg) und österreichische Autoren (Winkler, Ladek) ergeben sich nur günstige Teilwirkungen; profuse Schweiße versiegen sofort, ebenfalls geht die Auswurfmenge beträchtlich zurück (um 20 bis 80 Proz. in $^5/_6$ der Fälle). Die sekretvermindernde und gleichzeitig gefäßkontrahierende Wirkung ist besonders deutlich bei Injektionen von 5 ccm einer 50proz. Rohrzuckerlösung (Bodmer); Lo Monaco verwendet übrigens auch ein Gemisch von Rohrzucker, Traubenzucker, Galaktose in 50proz. Lösung mit gleichem „Erfolge“. Der großen Schmerzhaftigkeit wegen muß der Lösung Novocain (2 pro mille) zugesetzt werden. Auch Temperaturen bis 38,1

wurden in 66 Proz. der Fälle beobachtet; nach wenigen Stunden Fieberabfall. Fast stets genügt eine Injektion von 10 ccm für Wochen, seltener ist Wiederholung nach 4 bis 7 Tagen notwendig (Gerber).

Die Ursache der Wirkung ist unklar. Vom Standpunkt objektiver Überlegung kann von vornherein eine bestimmte, nosotrope Wirkung nicht ersehen werden (Winkler). Lo Monaco vermutet, daß der Rohrzucker unverändert resorbiert (!), dann vom tuberkulösen Gewebe ausgeschieden werde und dort wirke wie bei äußeren Wunden (granulationsanregend, sekretionsfördernd, fibrinlösend) — oder durch seine hygroskopischen Eigenschaften das Sputum verflüssige, das die entzündete Schleimhaut mit homogener Schleimschicht überziehe. Wahrscheinlicher erscheint, daß die Wirkung auf den Stoffwechsel (Verlangsamung der N-Ausscheidung nach Heilner) zur Beeinflussung des phthisischen Prozesses beiträgt; die geringeren protoplasmatischen Oxydationen infolge dieser Hemmung verursachen dann eine Verlangsamung des Abbaues der Protoplasmaderivate und mit deren verminderter Ausscheidung an die Oberfläche auch eine Verminderung des Schweißes (Ederle).

Was also erzielt werden kann, ist eine wirksame Bekämpfung der Hyperhidrosis und eine bisweilen überraschende Auswurfsverminderung; versiegt die Produktion des Auswurfes ganz, so ist nach Bodmers Ansicht eine Umwandlung des offenen in den geschlossenen Typus erreicht worden. Diese Auffassung erscheint sehr optimistisch. Allerdings könnte eine solche Eintrocknung die natürlichen Heilungsbedingungen verbessern und eine Gesundung anbahnen. — Bei florider Tuberkulose ist jedoch kein Erfolg zu erzielen.

Wiederum in Anlehnung an die Untersuchungen am Ringerherzen wird die Anwendung des Rohrzuckers als Herzkräftigungsmittel empfohlen; aus mehrfach erörterten Gründen muß natürlich auf eine parenterale Zufuhr verzichtet werden. Bei Klappenfehlern mit Dilatation, Herzmuskelschwäche (auch wenn Digitalis und Herztonica versagten), bei Herzerweiterung nach Influenza sind schöne Erfolge zu erzielen (Adamkiewicz, Albertoni, Goulston, Dingle, Carter). Bei Beeinträchtigung der Funktion von Fettherzen nach unzweckmäßigen Entfettungskuren kann die Kraft des funktionell untüchtigen Herzens so weit verbessert werden, daß eine sonstige medikamentöse Behandlung entbehrlich wird (Selig).

Galaktose.

Zur Ernährung zugeführte Galaktose nutzt der Mensch schlecht aus (v. Noorden), bei der besonders niedrigen Toleranzgrenze kommt es leicht zur alimentären Galaktosurie. Anwendung als Nahrungsmittel verlohnt sich also nicht.

Die größere klinische Bedeutung liegt auf diagnostischem Gebiete:

Analog der Leberfunktionsprüfung mit Lävulose führte, ebenfalls gestützt auf Tierversuche (vgl. S. 672), Bauer eine ähnliche Methodik mit Galaktose ein. Zweifellose Parenchymschädigung und -destruktion sind auch hier Vorbedingung (Posselt).

Besonders Icterus catarrhalis geht konstant mit Galaktosurie einher (Bauer, Reiß-Jehn, Hatiegan, Dedichen, Bondy-König) und zeigt die höchsten Ausscheidungswerte von allen untersuchten Lebererkrankungen (bis 14,5 von 40,0), was für eine Parenchymschädigung toxischer oder infektiöser Natur spricht (Bauer).

Dieser Befund widerlegt übrigens die ältere Anschauung über die Entstehung des Icterus catarrhalis durch Verlegung der großen Gallenwege und stützt die neuere einer infektiösen oder toxischen Ätiologie.

Das lange Anhalten der Ausscheidung und die während des Abklingens der übrigen Symptome unter Umständen noch auftretende Steigerung der Galaktosurie zeigen an, daß die Zellschädigung länger anhält als die übrigen subjektiven und objektiven Symptome. Es tritt jedoch keine tiefer greifende Schädigung des Gewebes ein, es hinterbleibt auch keine dauernde Läsion; wahrscheinlich handelt es sich um eine Lähmung der feineren Vorgänge bei der Verarbeitung der Galaktose, wie auch z. B. geringfügige Änderungen einen fermentativen Prozeß aufheben können (Wagner, Reiß-Jehn).

Ähnlich hochempfindliches Verhalten gegenüber der Galaktose zeigt auch Icterus lueticus II; er wird also dem katarrhalischen analog entstehen, nur durch anderes Virus bedingt; jedenfalls ist er ein echter Parenchymicterus (Wagner, Bauer). Der nicht stets positive Ausfall der Probe muß auf der Verschiedenheit der zugrunde liegenden Prozesse beruhen (Reiß-Jehn).

Bei Cirrhose findet Bauer „charakteristischen" positiven Ausfall, Wagner und Dedichen sehen ihn meist, Reiß-Jehn dagegen beobachten fast stets normales Verhalten; diese Unterschiede beruhen wohl auf den im Krankheitsverlauf eintretenden akuteren Schüben sowie der Neubildung von Lebergewebe.

Der schwankenden physiologischen Grenze bei Gesunden wegen empfehlen Pari-Zanorello, um einen gesicherten Ausfall der Probe bei der Cirrhose zu erzielen, mehrmalige Bestimmungen und Beobachtungen etwa fortschreitender Erniedrigung der Toleranz.

Wie zusammenfassend betont werden soll, spricht, wenn fieberhafte Prozesse (wie bei Lävulose) ausgeschlossen werden können, eine starke alimentäre Galaktosurie in erster Linie für einen Icterus catarrhalis; besonders differential-diagnostisch wichtig den anderen Icterusformen gegenüber — nur bei Icterus im Verlauf von Lues II ist keine sichere Unterscheidung durch die Galaktoseprobe möglich.

Das Verhalten der P-Leber, der akuten gelben Leberatrophie und anderer, ähnlich schwerer Parenchymdegenerationen ist allerdings noch unbekannt — vermutlich wird der Ausfall auch hier stark sein, bei Pb-Vergiftung jedenfalls ist es so (v. Decastello-Oszacki).

Der positive Befund spricht unbedingt gegen Tumor, Stauungsleber, unkomplizierte Cholelithiasis. Negativer Befund schließt nur Icterus catarrhalis aus, denn bei allen anderen Lebererkrankungen ist der Ausfall zu oft inkonstant, als daß bei fehlender Galaktosurie sie nicht trotzdem in den Kreis der differentialdiagnostischen Überlegung gezogen werden

müßten. Jedenfalls ist diese Prüfung nicht ganz kongruent mit der Lävuloseprobe, besonders was Cirrhose und Choledochus-Steinverschluß anbetrifft. Dagegen findet man alimentäre Galaktosurie auch häufig bei Basedow und manchen visceralen Neurosen (Pollitzer, Dedichen, Strauß, Szel, Hirose), Lävulosurie nur selten (Strauß) — doch ist davon kaum eine Beeinträchtigung der Leberdiagnostik durch differentialdiagnostische Schwierigkeiten zu erwarten.

Über die Beurteilung der Ausscheidungswerte sind die Meinungen geteilt; Bauer und zahlreiche Autoren nach ihm, z. B. Wörner, geben 40,0 und betrachten erst Ausscheidung von 3,0 an als pathognomonisch, Reiß-Jehn schon 2,0, Wagner hält sogar schon Werte über 1,0 für ein Zeichen geringer Leberläsion. 2,0 bis 4,0 sind wohl als mittelstarke, Werte darüber als starke Galaktosurie zu betrachten (Reiß-Jehn).

Im Urteil über die Bewertung der beiden Leberfunktionsprüfungen gegeneinander sind die Meinungen sehr geteilt; Wagner hält die Galaktose für empfindlicher, Strauß, Posselt, Frey, Retzlaff die Lävulose. Jedenfalls sind zur Zeit die Unterschiede in dem Ausfall der beiden Proben für die Differentialdiagnose noch nicht zu verwerten. Als praktische Bedeutung der Galaktoseprobe ist die wichtige Unterscheidung des katarrhalischen vom Stauungsicterus (bei Cholelithiasis und Neoplasmen) anzusehen (Woerner), und das macht sie uns schon wertvoll.

Milchzucker.

Auf natürlichen Wegen wird Milchzucker nur Säuglingen als Nahrungsmittel verabreicht, da dem Erwachsenen die Laktase bei der üblichen Ernährung fehlt. Parenterale Zufuhr ist unbrauchbar, da die Laktose so fast quantitativ ausgeschieden wird*).

Zur Behandlung der Septikämie wird der Milchzucker nach den gleichen Grundsätzen und unter gleicher Begründung angewandt (Audain-Masmonteil); die Erfolge sind nicht sehr zahlreich, sollen aber ermutigend sein.

Die Hauptbedeutung des Milchzuckers liegt aber auf diagnostischem Gebiet in Übertragung der geschilderten Tierversuche (vgl. S. 674) auf menschliche Nierenerkrankungen (Schlayer). Hier liegen jedoch die Verhältnisse nicht so einfach wie beim Tier, bei dem die lokale Einwirkung der einzelnen Gifte bekannt ist und jederzeit leicht pathologisch-anatomisch nachgeprüft werden kann; der gleichmäßigen Schädigung der ganzen Niere in den betreffenden Abschnitten bei der experimentellen Nephritis steht bei den menschlichen Nierenerkrankungen ein diffuses Befallensein einzelner Nierenregionen bei den akuten, ein herdförmiges bei den chronischen, wie bei beginnender Schrumpfniere, Nephropyelitis, Nierentuberkulose, gegenüber; noch komplizierter werden die Verhältnisse durch eine gleichzeitige Beteiligung verschiedener Regionen. Bei den chronischen Formen finden sich Ausscheidungsveränderungen mit verwertbaren An-

*) v. Jaksch gibt sie per os bei Herzmuskelschwäche, wobei die gute diuretische Wirkung mitspricht.

haltspunkten nur, wenn die fleckweise Schädigung die Funktion der Harnapparate irgendwie alteriert, also keine Kompensation eingetreten ist. Bei eingetretener Kompensation muß die Funktionsprüfung natürlich versagen.

Mit der Nierenaffektion verbundene Gesamterkrankung, besonders Ödeme, erschwert die Prüfung, da dann oft nicht festzustellen ist, ob die Änderung in der Ausscheidung auf die Niere oder extrarenale Ursachen zurückzuführen ist.

Nicht den anatomischen Zustand, Suffizienz oder Insuffizienz, soll die Probe feststellen, sondern die Art der funktionellen Schädigung, und zwar den biologischen Zustand der Gefäße. Eine anatomische Noxe kann also auch bei gutem Ausfall vorliegen. Welcher Art in pathologisch-anatomischem Sinne die Schädigung ist, ob z. B. arteriosclerotische Schrumpfniere oder akute Glomerulonephritis vorhanden ist, wird nicht ausgesagt (Schlayer und Takayasu). In völligem Widerspruch zu dem Gesagten legt Moewes den Hauptwert in die Auskunft über das Insuffizientwerden der Nierenfunktion bei chronischer Glomerulonephritis und maligner Sclerose sowie über das Wiedersuffizientwerden bei heilenden Nephritiden und Nephrosen, also in die Erkennung der Nierenfunktion; eine spezifische Bedeutung zur Erkenntnis rein vasculärer Erkrankungen lehnt Moewes ab. v. Monakow kommt zu dem Schluß, daß nach dieser Probe bei fast allen Nephropathien die Gefäße geschädigt sein müssen.

Die intravenöse Injektion des Milchzuckers (1,0 in 10proz. Lösung) ist völlig schmerzlos; die Ausscheidung ist konstant, dauert normalerweise 4 (bis 5) Stunden (Schlayer); v. Monakow will 7 Stunden als Grenze gesetzt wissen, da er auch 6 bis 7stündige Ausscheidung bei Gesunden sah. Das reinere Renovasculin, bei dem so gut wie keine Nebenerscheinungen (Schüttelfrost und Fieber bis 40 Grad) auftreten (Wechselmann), muß normalerweise bei intramuskulärer Injektion in 4 Stunden zu 60 bis 70 Proz. ausgeschieden sein, und zwar 50 Proz. schon innerhalb der ersten 2 Stunden (Moewes).

Herzinsuffizienz oder Nierenerkrankung mit stärkerer Herzbeteiligung verwischen durch Verlängerung der Ausscheidung infolge dieser schweren universellen Störungen das Ergebnis; hier ist die Methode also nicht brauchbar. Fieber übt keinen Einfluß aus.

Aus den umfassenden klinischen Beobachtungen Schlayers und Takayasus ist das Ergebnis zu ziehen, daß in Übereinstimmung mit den Grundlagen des pathologischen Geschehens und den Tierversuchen bei akuten Nephritiden mit rein oder überwiegend vasculärer Schädigung sowie bei chronischen vasculären Nierenerkrankungen, wie z. B. Schrumpfniere, die Milchzuckerausscheidung auf das Doppelte verlängert ist.

Bei schwerer Schädigung findet sich Oligurie, bei leichterer Polyurie, indem die anfängliche Oligurie infolge einer Überempfindlichkeit der geschädigten Gefäße gegen sekretorische Reize in Polyurie umschlägt; diese trifft aber nur das den physiologischen Reizwirkungen unterworfene Wasser; der von diesen Reizen unabhängige Milchzucker dagegen mit seinen konstanten Ausscheidungsbedingungen bleibt in seiner Sekretion

verschlechtert und zeigt so die trotz der Polyurie vorhandene Gefäßschädigung an. Bei verschieden starker Schädigung einzelner Teile der gleichen Niere kann unter Umständen so eine scheinbar normale Urinmenge resultieren, während die Funktionsprüfung die klinische Beobachtung einer beträchtlichen Gefäßschädigung bestätigt. Goldberg und Hertz stimmen den Schlayerschen Untersuchungen zu, ebenso Moewes: schon bei beginnender Niereninsuffizienz ist die Ausscheidung ungenügend; bei Lebererkrankungen wird sie es, wenn es zu Pfortaderstauung mit Ascites kommt. Besonders zuverlässig ist die Prüfung bei unkomplizierten, degenerativen Gefäßerkrankungen der Niere und akuten entzündlichen Glomerulonephritiden (Deutsch-Schmückler).

Der Wert der Milchzuckerprobe liegt nicht nur in der Förderung der Diagnostik im engeren Sinne, sondern sie schafft die Möglichkeit, sonst während des Lebens nicht zu stellende Diagnosen zu ermitteln, die dann der Sektionsbefund bestätigt (Conzen).

Von sehr wesentlicher Bedeutung ist es, daß diese Methode die Möglichkeit verschafft, zu ersehen, ob eine Albuminurie auf eine ernsthafte Nierenschädigung zurückgeführt werden muß oder lediglich harmlosen Ursprungs ist, ferner die Möglichkeit, Initialzustände der Schrumpfniere zu erkennen, wenn die Polyurie schon vorhanden ist, der Urin aber noch kein Eiweiß enthält; und ebenso ist die Diagnose bei arteriosclerotischer normal- oder oligurischer Schrumpfniere im Frühstadium erleichtert.

Prognostisch ist durch diese Prüfung neben der schärferen Differenzierung und den daraus zu ziehenden Schlußfolgerungen die Beurteilung des Fortschreitens oder Rückgangs eines bestehenden Krankheitsprozesses ermöglicht.

Zur therapeutischen Auswertung ist zu sagen, daß gleichartige Therapie bei gleichartigem Funktionszustande auch gleichartige Wirkungen erzielt (Schlayer).

Stärke, Dextrine, Maltose, Inulin.

Von den übrigen genannten Zuckerarten wird zu diagnostischen Zwecken keinerlei Gebrauch gemacht — es sind ja auch keine experimentellen Unterlagen dafür vorhanden.

Zu therapeutischer Verwendung gelangt nur ein Teil dieser Zucker.

Stärke wird, wie alle folgenden Zucker, zur Ernährung nur mittels der natürlichen Wege angewandt. Gekocht (Amidulin) gibt sie schon bei 7 bis 8proz. kolloidaler Lösung einen so steifen, kleisterartigen Brei, daß er zu Einzelklystieren schlecht, zu Tropfklystieren gar nicht geeignet ist. Mit roher Stärke läßt sich eine 15 bis 20proz. Aufschwemmung herstellen, die bei Körpertemperatur für Einzelklysmen gut, für Tropfklystiere aber nicht verwendbar ist; außerdem ist sie als solche nicht resorbierbar. Es findet sich im Darm jedoch stets genügend diastatisches Ferment (aus Pankreas, Darmwand und Mikroben), um den weitaus größten Teil bis zur Resorptionsfähigkeit zu spalten. Da die Aufspaltung der Hydrolyse wahrscheinlich auf dem Fuße folgt, ist diese Art der Stärkezufuhr reizlos und gut bekömmlich (von Noorden).

Dextrine können rectal als Kolloid in starker Konzentration (20 bis 25 Proz.) gegeben werden, also in Lösungen vom 2 bis 3fachen Nährwert von Traubenzuckerlösungen. Für den Darm sind sie reizlos und werden nach Hydrolyse zu Traubenzucker durch die nie fehlende Diastase gut und vollständig resorbiert. Vor der Stärke bieten sie den Vorteil bequemerer Herstellung; die dünnflüssigen, kolloidalen Lösungen vertragen auch Sterilisieren. NaCl-Zusatz ist erforderlich, da die kolloidalen Lösungen den osmotischen Druck wenig beeinflussen (v. Noorden).

Maltose ist zur Rectalernährung ungeeignet, da sie den Darm stark reizt (v. Noorden).

Inulin wird im Hinblick auf die günstige Beeinflussung der Acidose besonders bei mittelschwerem und schwerem Diabetes empfohlen; so kann Kohlenhydrat in nutzbarer Form in den Stoffwechsel gebracht werden; der genannte günstige Einfluß beruht wohl auf der langsamen Spaltung. Es wird mindestens zur Hälfte ausgenutzt (Strauß, Lorisch, Goudberg, Lewis).

Die breit angelegten physiologischen Unterlagen haben, wie aus dem II. Teil ersichtlich, bisher nur relativ wenig Ausnutzung für die Klinik gefunden. Sie sind im vorstehenden eingehend geschildert. Auf die chemisch-experimentellen Voraussetzungen wurde so viel Wert gelegt, damit auch der im einzelnen nicht Orientierte jederzeit für seine praktischen Bedürfnisse das wissenschaftliche Material finden kann.

Berlin, Februar 1921.

Autorenregister.

Die *kursiv* gedruckten Zahlen beziehen sich auf die Literaturverzeichnisse.

Sachregister.

Die fettgedruckten Zahlen bezeichnen die Seiten, auf denen die einzelnen Beiträge beginnen.

Inhalt der Bände I—XX.

I. Autorenregister.

II. Sachregister.

Druck von Oscar Brandstetter in Leipzig.

E

INNE

KINDE

ZWAK